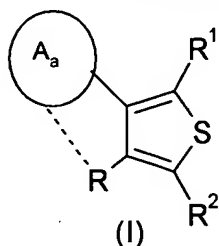


L3 ANSWER 1 OF 6 WPIX COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN  
 AN 2002-083050 [11] WPIX Full-text  
 DNC C2002-025187  
 TI A composition comprises thiophene compound and a biodegradable polymer.  
 DC B02  
 IN HOSHINO, T; KAMEI, S; KAWASE, M; OHTA, A; YASUMA, T  
 PA (TAKE) TAKEDA CHEM IND LTD  
 CYC 95  
 PI WO 2001089521 A1 20011129 (200211)\* JA 124 A61K031-4162  
 RW: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ  
 NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZW  
 W: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK  
 DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ  
 LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD  
 SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW  
 AU 2001058808 A 20011203 (200221) A61K031-4162  
 JP 2002047184 A 20020212 (200227) 49 A61K031-4162 <--  
 ADT WO 2001089521 A1 WO 2001-JP4298 20010523; AU 2001058808 A AU 2001-58808  
 20010523; JP 2002047184 A JP 2001-153565 20010523  
 FDT AU 2001058808 A Based on WO 2001089521  
 PRAI JP 2000-155973 20000523  
 IC ICM A61K031-4162  
 ICS A61K009-00; A61K009-50; A61K009-58; A61K031-4439; A61K047-34  
 ICA A61P019-00; A61P019-02; A61P019-10; A61P021-04; A61P025-00; A61P025-28;  
 C07D495-04



AB WO 200189521 A UPAB: 20020215  
 NOVELTY - A composition comprises thiophene compound (I) or its salt and a biodegradable polymer.  
 DETAILED DESCRIPTION - A composition comprises thiophene compound of formula (I) or its salt and a biodegradable polymer. dashed line = optional bond;  
 R1 = optionally substituted hydrocarbyl, heterocyclyl, sulfinyl, OH, SH or amino;  
 R2 = CN, CHO, CHS or Z1Z2;  
 Z1 = CO, CS, SO or SO2;  
 Z2 = optionally substituted hydrocarbyl, heterocyclyl, OH or amino; Aa = optionally substituted 5-7 membered ring; and R = H, halo, CN or optionally substituted amino, acyl, hydrocarbyl or heterocyclyl; or R+ the group on Aa that is attached to the thiophene and the adjacent group form an optionally substituted fused carbocyclyl or heterocyclyl.  
 ACTIVITY - Osteopathic; antiarthritic; antirheumatic. In tests a macrogel comprising polylactic acid-glycolic acid copolymer (1.9 g; 75/25, average molecular weight 11300),  
 8-(4-benzyloxyphenoxy)-4,5-dihydro-1-methyl-1H-thieno(3,4-g)indazole-6-carboxamide (Ia; 0.1 g) and polyvinyl alcohol (1600 ml) was administered at 1 mg of (Ia) subcutaneously to SD rats. The amount of (Ia) remaining after 1, 7, 14, and 21 days was 81.8, 68.8, 49.5, 15.3 and 9.9% respectively.  
 MECHANISM OF ACTION - Matrix-Metalloproteinase-Inhibitor.  
 USE - For administration of thiophene compounds (I) in a topical, slow release and/or controlled release form. (I) are matrix metalloproteinase inhibitors having osteogenesis and chondrogenesis promoting activity for treating and preventing osteopathies (such as osteoporosis) and rheumatoid arthritis.  
 ADVANTAGE - Is stable and can be administered to the affected part over a long period.  
 Dwg. 0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-47184

(P2002-47184A)

(43) 公開日 平成14年2月12日 (2002. 2. 12)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームト* (参考)
A 6 1 K 31/4162		A 6 1 K 31/4162	4 C 0 7 1
9/58		9/58	4 C 0 7 6
47/34		47/34	4 C 0 8 6
A 6 1 P 19/02		A 6 1 P 19/02	
C 0 7 D 495/04	1 0 3	C 0 7 D 495/04	1 0 3
審査請求 未請求 請求項の数16 O L (全 49 頁)			

(21) 出願番号 特願2001-153565 (P2001-153565)  
(22) 出願日 平成13年5月23日 (2001. 5. 23)  
(31) 優先権主張番号 特願2000-155973 (P2000-155973)  
(32) 優先日 平成12年5月23日 (2000. 5. 23)  
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934  
武田薬品工業株式会社  
大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
(72) 発明者 星野 哲夫  
大阪府豊能郡豊能町新光風台5丁目13番地の6  
(72) 発明者 川瀬 雅弘  
兵庫県川辺郡猪名川町若葉2丁目14-5  
(72) 発明者 太田 敦  
大阪府池田市五月丘5丁目1番3号 武田薬品五月丘寮内  
(74) 代理人 100062144  
弁理士 青山 葆 (外2名)

最終頁に続く

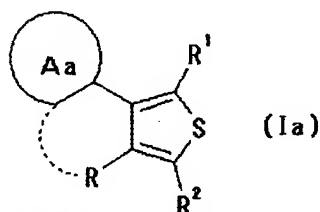
(54) 【発明の名称】 チオフェン誘導体含有医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 骨・軟骨形成促進作用を有する生理活性物質 (薬物) を長期間、安定に疾患部位に作用させる医薬組成物の提供。

【解決手段】 一般式 (Ia) :

【化1】

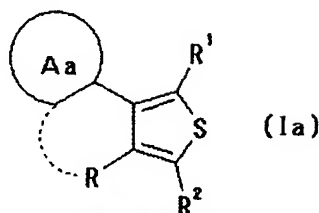


〔式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい炭化水素残基等を示し、R<sup>2</sup>はシアノ基等を示し、環Aaは置換されていてもよい5~7員環を示し、Rは水素原子等を示し、Rはチオフェン環および環Aaの環構成原子とともに置換されていてもよい炭化水素環または複素環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩と生体内分解性高分子化合物とを含有してなる医薬組成物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1a)：

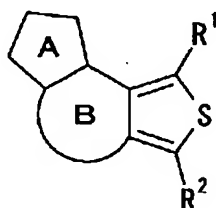
【化1】



【式中、 $R^1$ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基、水酸基、チオール基またはアミノ基を示し、 $R^2$ はシアノ基、ホルミル基、チオホルミル基または式： $-Z^1-Z^2$  (式中、 $Z^1$ は、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ を示し、 $Z^2$ は、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基またはアミノ基を示す。)で表される基を示し、環Aaは置換されていてもよい5～7員環を示し、Rは水素原子、ハロゲン原子、シアノ基またはそれぞれ置換されていてもよいアミノ基、アシル基、炭化水素残基もしくは複素環基を示し、Rはチオフェン環および環Aaの環構成原子とともに置換されていてもよい炭化水素環または複素環を形成してもよい。)で表される化合物またはその塩と生体内分解性高分子化合物とを含有してなる医薬組成物。

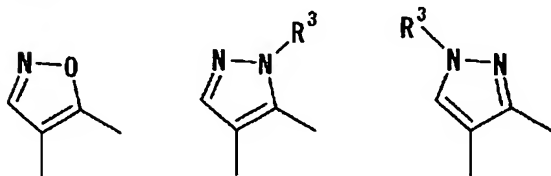
【請求項2】 一般式(1a)が一般式(1)

【化2】



【式中、環Aは、

【化3】



【式中、 $R^3$ は水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基またはアシル基を示す。)のいずれかで表される芳香族5員複素環を示し、環Bは置換基を有していてもよい5～7員炭化水素環を示し、その他の記号は請求項1記載と同意義を示す。)である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 生体内分解性高分子化合物が、脂肪族ポリエステルである請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】 脂肪族ポリエステルが、乳酸-グリコー 50

ル酸共重合体である請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】 乳酸-グリコール酸共重合体が、乳酸/グリコール酸の組成比が約100/0ないし40/60(モル比)である乳酸-グリコール酸共重合体である請求項4記載の医薬組成物。

【請求項6】 乳酸-グリコール酸共重合体の重量平均分子量が、約3,000ないし50,000である請求項13記載の医薬組成物。

【請求項7】 局所投与製剤である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項8】 関節内投与製剤である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項9】 徐放性製剤である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項10】 骨疾患または軟骨疾患予防治療剤である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項11】 骨疾患が骨折または骨欠損である請求項10記載の医薬組成物。

【請求項12】 軟骨疾患が変形性関節症である請求項10記載の医薬組成物。

【請求項13】 徐放性製剤がマイクロカプセルである請求項9記載の医薬組成物。

【請求項14】 一般式(1a)で表される化合物またはその塩および生体内分解性高分子化合物を含有する有機溶媒溶液から有機溶媒を除去することを特徴とする請求項1記載の医薬組成物の製造法。

【請求項15】 有機溶媒が、ハロゲン化炭化水素、エーテル類、脂肪酸エステル、芳香族炭化水素、アルコール類、アセトニトリルおよび低級脂肪酸から選ばれる1種または2種以上の組合せである請求項14記載の製造法。

【請求項16】 有機溶媒が、ハロゲン化炭化水素および低級脂肪酸である請求項14記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、チオフェン誘導体と生体内分解性高分子化合物とを含有してなる新規な医薬組成物、特に骨疾患または軟骨疾患予防治療用医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】関節軟骨の変性による変形性関節症、慢性関節リウマチの発症率は年齢と強い相関を示すことが知られており、近年の人口の老齢化により患者数は増大している。これらの関節軟骨疾患は進行すると著明な疼痛、跛行、関節可動域の制限のような臨床症状を呈するにも関わらず、ステロイドなどの抗炎症剤による除痛、ヒアルロン酸による関節軟骨の保護などの保存的な治療がなされており、損傷した軟骨の再生を目的としたものではない(最新内科学大系、中山書店、第74巻、77-94項、265-272項、1995年)。また、これらの関節軟骨疾

患と同様に骨粗鬆症も高齢化社会をむかえて増加しており、それに比例して骨粗鬆症関連四肢骨折の発生頻度が著しく増大している。骨折治癒に際し、生体内では骨形成タンパク質 (bone morphogenetic protein, 以下BMP) などのペプチド性生理活性物質がその治癒を促進していることが知られている (プロシーディングナショナルアカデミーサイエンス、米国 (Proceeding National Academy Science USA)、第87巻、2220-2224項、1990年)。しかしながら、このようなペプチド性物質は生体内代謝が早く、物理化学的および生物学的に不安定である。

【0003】近年、これらの点を克服できる可能性を期待される種々の非ペプチド性の骨・軟骨形成促進物質が提案されている。また、これらの疾患部位は骨折部位あるいは関節内のように局所に限定されることから、骨・軟骨形成促進作用を有する生理活性物質 (薬物) を長期間、安定に疾患部位に作用させる医薬組成物が必要とされる。さらに、このような非ペプチド性の骨・軟骨形成促進物質を生体内分解性高分子と共に医薬組成物、とりわけ徐放剤とすることによって、長期にわたる薬効成分の持続効果が期待できる。非ペプチド性の骨・軟骨形成促進物質を生体内分解性高分子と共に医薬組成物、とりわけ徐放剤とする試みとして、特開平9-263545号公報 (WO96/39134号公報) には非ペプチド性骨形成促進作用物質と生体内分解性高分子化合物とを含有してなる医薬組成物が記載されている。また、特開平2000-72678号公報 (WO99/65474号公報) にはベンゾチエピン誘導体等と生体内分解性高分子化合物とを含む軟骨疾患予防治療用徐放性製剤が記載されている。

【0004】一方、本発明の医薬組成物に用いる薬物として、一般式 (I) で表される縮合ベンゾチオフェン誘導体等が挙げられるが、縮合ベンゾチオフェン誘導体を基本骨格とする化合物が、次の文献等に記載されている。メイブリッジ (Maybridge) 社 (住所: Trevillet, Tintagel, North Cornwall, PL34 0HW, 英国) から頒布されている同社の製品カタログ (第241巻、1991年10月出版) を基に、4,5-ジヒドロ-8- (メチルチオ) イソキサゾロ [5,4-d] ベンゾ [c] チオフェン-6-カルボキサミド [4,5-dihydro-8- (methylthio) isoxazolo[5,4-d] benzo[c] thienophene-6-carboxamide) を入手することができる。特開平8-245386号公報には、4,5-ジヒドロ-8- (メチルチオ) イソキサゾロ [5,4-d] ベンゾ [c] チオフェン-6-カルボキサミド [4,5-dihydro-8- (methylthio) isoxazolo[5,4-d] benzo[c] thienophene-6-carboxamide] に代表される化合物を含有してなる細胞分化誘導因子作用増強剤が記載されている。特開平10-130271 (WO98/09958号公報) には、細胞分化誘導因子作用増強作用および抗マトリックスメタロプロテアーゼ作用を有し、骨粗鬆症、骨折、変形性関節症、慢性関節リウマチなどの骨疾患、動脈硬化症、癌

転移および神経変性に基づく疾患の予防治療に有用な縮合チオフェン化合物が記載されている。さらに、GB-A-2336589号公開公報、WO99/6425号公報およびリービヒ アナレーン (Liebigs Ann.) 1996年239-245頁に縮合チオフェン誘導体が記載されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、骨・軟骨形成促進作用物質などの生理活性物質等を、例えば局所投与した後に、長期にわたってその効果を持続させる医薬組成物、製造法およびその用途を提供する。

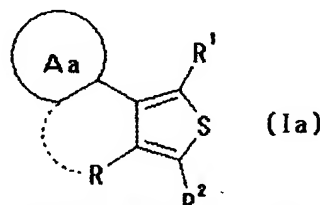
【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題等を解決するために種々研究したところ、環Aに特徴を有する以下に示される一般式 (Ia) で表されるチオフェン誘導体またはその塩と、生体内分解性高分子化合物とを含有する医薬組成物が、該チオフェン誘導体の徐放ならびに放出制御の観点から、極めて有用な医薬組成物であることを見出し、更に研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち本発明は、

(1) 一般式 (Ia) :

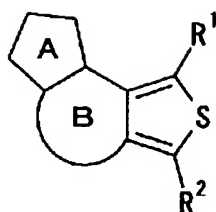
【化4】



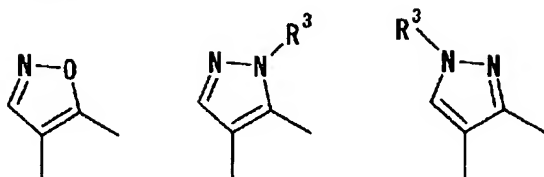
【式中、R<sup>1</sup>はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基、水酸基、チオール基またはアミノ基を示し、R<sup>2</sup>はシアノ基、ホルミル基、チオホルミル基または式: -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> (式中、Z<sup>1</sup>は、-CO-, -CS-, -SO-または-SO<sub>2</sub>-を示し、Z<sup>2</sup>は、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基またはアミノ基を示す。) で表される基を示し、環Aaは置換されていてもよい5~7員環を示し、Rは水素原子、ハロゲン原子、シアノ基またはそれぞれ置換されていてもよいアミノ基、アシル基、炭化水素残基もしくは複素環基を示し、Rはチオフェン環および環Aaの環構成原子とともに置換されていてもよい炭化水素環または複素環を形成してもよい。) で表される化合物またはその塩と生体内分解性高分子化合物とを含有してなる医薬組成物。

(2) 一般式 (Ia) が一般式 (I)

【化5】



【式中、環Aは、  
【化6】



(式中、R³は水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基またはアシル基を示す。)のいずれかで表される芳香族5員複素環を示し、環Bは置換基を有していてもよい5～7員炭化水素環を示し、その他の記号は上記

(1記載と同意義を示す。)である上記(1)記載の医薬組成物。

(3) 生体内分解性高分子化合物が、脂肪族ポリエステルである上記(1)記載の医薬組成物。

(4) 脂肪族ポリエステルが、乳酸-グリコール酸共重合体である上記(3)記載の医薬組成物。

(5) 乳酸-グリコール酸共重合体が、乳酸/グリコール酸の組成比が約100/0ないし40/60(モル比)である乳酸-グリコール酸共重合体である上記

(4)記載の医薬組成物。

(6) 乳酸-グリコール酸共重合体の重量平均分子量が、約3,000ないし50,000である上記(1)記載の医薬組成物。

(7) 局所投与製剤である上記(1)記載の医薬組成物。

(8) 関節内投与製剤である上記(1)記載の医薬組成物。

(9) 徐放性製剤である上記(1)記載の医薬組成物。

(10) 骨疾患または軟骨疾患予防治療剤である上記(1)記載の医薬組成物。

(11) 骨疾患が骨折または骨欠損である上記(10)記載の医薬組成物。

(12) 軟骨疾患が変形性関節症である上記(10)記載の医薬組成物。

(13) 徐放性製剤がマイクロカプセルである上記(9)記載の医薬組成物。

(14) 一般式(1a)で表される化合物またはその塩および生体内分解性高分子化合物を含有する有機溶媒溶液から有機溶媒を除去することを特徴とする上記

(1)記載の医薬組成物の製造法。

(15) 有機溶媒が、ハロゲン化炭化水素、エーテル類、脂肪酸エステル、芳香族炭化水素、アルコール類、アセトニトリルおよび低級脂肪酸から選ばれる1種または2種以上の組合せである上記(14)記載の製造法。

(16) 有機溶媒が、ハロゲン化炭化水素および低級脂肪酸である上記(14)記載の製造法。

【0008】上記一般式ならびに本発明の範囲内に包含される諸定義の説明およびそれらの好適な例を以下に記載する。

【0009】R¹は、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基、水酸基、チオール基またはアミノ基を示す。

【0010】R¹における、置換されていてもよい炭化水素残基における炭化水素残基の例としては、それぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素残基、脂環族炭化水素残基、脂環族-脂肪族炭化水素残基、芳香族炭化水素残基又は芳香族-脂肪族炭化水素残基(アラルキル基)などが挙げられる。

【0011】該脂肪族炭化水素残基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの炭素数1～8の飽和脂肪族炭化水素残基(例、アルキル基)、例えばビニル、アリル(allyl)、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、1-ヘプテニル、1-オクチニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、2,4-ヘキサジイニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどの炭素数2～8の不飽和脂肪族炭化水素残基(例、アルケニル基、アルキニル基、アルカジエニル基、アルカジイニル基など)が挙げられる。

【0012】該脂環族炭化水素残基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの炭素数3～7の飽和脂環族炭化水素残基(例、シクロアルキル基など)、1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2,4-シクロヘプタジエニルなどの炭素数3～7の不飽和脂環族炭化水素残基(例、シクロアルケニル基、シクロア

40

50

ルカジエニル基など)、1-インデニル、2-インデニル、1-インダニル、2-インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル、1,2-ジヒドロ-1-ナフチル、1,2-ジヒドロ-2-ナフチル、1,4-ジヒドロ-1-ナフチル、1,4-ジヒドロ-2-ナフチル、3,4-ジヒドロ-1-ナフチル、3,4-ジヒドロ-2-ナフチルなどの部分飽和縮合2環式炭化水素残基〔好ましくは、C<sub>9-10</sub> 部分飽和縮合2環式炭化水素残基など(5~6員の非芳香族環状炭化水素基にベンゼン環が結合したものも含む)〕などが挙げられる。

【0013】該脂環族-脂肪族炭化水素残基としては、上記脂環族炭化水素残基と脂肪族炭化水素残基が結合したもの、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチル、2-(3,4-ジヒドロ-2-ナフチル)エチル、2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル)エチル、2-(3,4-ジヒドロ-2-ナフチル)エチルなどの炭素数4~14のもの(例、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル-C<sub>1-4</sub> アルキル基、C<sub>3-7</sub> シクロアルケニル-C<sub>1-4</sub> アルキル基、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル-C<sub>2-4</sub> アルケニル基、C<sub>3-7</sub> シクロアルケニル-C<sub>2-4</sub> アルケニル基、C<sub>9-10</sub> 部分飽和縮合2環式炭化水素-C<sub>1-4</sub> アルキル基、C<sub>9-10</sub> 部分飽和縮合2環式炭化水素-C<sub>2-4</sub> アルケニル基など)が挙げられる。

【0014】該芳香族炭化水素残基としては、例えばフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、4-インデニル、5-インデニル、4-インダニル、5-インダニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル、5,6-ジヒドロ-1-ナフチル、5,6-ジヒドロ-2-ナフチル、5,6-ジヒドロ-3-ナフチル、5,6-ジヒドロ-4-ナフチルなどの炭素数6~10のアリール基(フェニル基に5~6員の非芳香族炭化水素環が縮合したものも含む)などが挙げられる。

【0015】該芳香族-脂肪族炭化水素残基としては、例えばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピルなどのフェニル-C<sub>1-4</sub> アルキル基、例えば $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\alpha$ -ナフチルエチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルエチルなどのナフチル-C<sub>1-4</sub> アルキル基などの炭素数7~14のアラルキル基(C<sub>6-10</sub> アリール-C<sub>1-4</sub> アルキル基)、例えばスチリル、シンナミルなどのフェニル-C<sub>2-4</sub> アルケニル基などのC<sub>6-10</sub> アリール-C<sub>2-4</sub> アルケニル基などが挙げら

れる。

【0016】R<sup>1</sup>における、置換されていてもよい複素環基の複素環基としては、たとえば(i)1個の硫黄原子、1個の窒素原子もしくは1個の酸素原子を含む5~7員複素環基、(ii)2~4個の窒素原子を含む5~6員複素環基、または、(iii)1~2個の窒素原子および1個の硫黄もしくは酸素原子を含む5~6員複素環基などが挙げられ、(iv)これらの複素環基は2個以下の窒素原子を含む5~6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。また(i)~(iv)に例示した複素環基は、それぞれ飽和または不飽和の複素環基であってもよく、不飽和の複素環基は、芳香族および非芳香族の何れであってもよい。

【0017】R<sup>1</sup>における置換されていてもよい複素環基における複素環基の例としては、芳香族単環式複素環基、芳香族縮合複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。R<sup>1</sup>における置換されていてもよい複素環基における複素環基の具体例としては、(i)芳香族単環式複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、インチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなど)、(ii)芳香族縮合複素環基(例、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナントレジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等)、および、(iii)非芳香族複素環基(例、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピベリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピベラジニル等)が挙げ

られる。

【0018】 $R^1$ における、置換されていてもよいスルフィニル基におけるスルフィニル基としては、上記した $R^1$ としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」と $-SO-$ とが結合したものが挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの $C_{1-8}$ アルキルとスルフィニル基が結合した $C_{1-8}$ アルキルスルフィニル；フェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、4-インデニル、5-インデニル、4-インダニル、5-インダニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル、5,6-ジヒドロ-1-ナフチル、5,6-ジヒドロ-2-ナフチル、5,6-ジヒドロ-3-ナフチル、5,6-ジヒドロ-4-ナフチルなどの $C_{6-10}$ アリール基とスルフィニル基が結合した $C_{6-10}$ アリールスルフィニル；芳香族単環式複素環基（例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなど）とスルフィニル基が結合した基；芳香族縮合複素環基（例、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナントレジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等）とスルフィニル基が結合した基が挙げられる。より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブ

チル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの $C_{1-8}$ アルキルとスルフィニル基が結合した $C_{1-8}$ アルキルスルフィニルが挙げられる。

【0019】 $R^1$ における、置換されていてもよいスルホニル基におけるスルホニル基としては、上記した $R^1$ としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」の「炭化水素残基」または「複素環基」と $-SO_2-$ とが結合したものが挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの $C_{1-8}$ アルキルとスルホニル基が結合した $C_{1-8}$ アルキルスルホニル；フェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、4-インデニル、5-インデニル、4-インダニル、5-インダニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル、5,6-ジヒドロ-1-ナフチル、5,6-ジヒドロ-2-ナフチル、5,6-ジヒドロ-3-ナフチル、5,6-ジヒドロ-4-ナフチルなどの $C_{6-10}$ アリール基とスルホニル基が結合した $C_{6-10}$ アリールスルホニル；芳香族単環式複素環基（例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなど）とスルホニル基が結合した基；

芳香族縮合複素環基（例、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナントレジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イミダゾ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-

トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等)とスルホニル基が結合した基が挙げられる。より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどのC<sub>1-8</sub>アルキルとスルホニル基が結合したC<sub>1-8</sub>アルキルスルホニルが挙げられる。

【0020】R<sup>1</sup>における、置換されていてもよい水酸基としては、水酸基およびこの水酸基に適宜の置換基、例えば、R<sup>1</sup>で示される「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」で置換された水酸基が挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどのC<sub>1-8</sub>アルキルで置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルオキシ；フェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、4-インデニル、5-インデニル、4-インダニル、5-インダニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-1-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-2-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-3-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-4-ナフチルなどのC<sub>6-10</sub>アリール基で置換されたC<sub>6-10</sub>アリールオキシ；芳香族単環式複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなど)で置換された水酸基；芳香族縮合複素環基(例、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナントレジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等)で置換された水酸基が挙げられる。より好ましくは、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ(特に好ましくはフェニル)、または芳香族単環式複素環基(特に好ましくはピリジル)もしくは芳香族縮合複素環基(特に好ましくはキノリル)で置換された水酸基が挙げられる。ここで例示した置換された水酸基の置換基としての「炭化水素残基」または「複素環基」は、上記したR<sup>1</sup>としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」と同様な置換基をそれぞれ有していてもよい。

【0021】R<sup>1</sup>における、置換されていてもよいチオール基としては、チオール基およびこのチオール基に適宜の置換基、例えば、R<sup>1</sup>で示される「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」で置換されたチオール基が挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどのC<sub>1-8</sub>アルキルで置換されたC<sub>1-8</sub>アルキルチオ；フェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、4-インデニル、5-インデニル、4-インダニル、5-インダニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-1-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-2-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-3-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-4-ナフチルなどのC<sub>6-10</sub>アリール基で置換されたC<sub>6-10</sub>アリールチオ；芳香族単環式複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなど)で置換されたチオール基；芳香族縮合複素環基(例、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノ



チアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナントレジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等)で置換されたチオール基が挙げられる。ここで例示した置換されたチオール基の置換基としての「炭化水素残基」または「複素環基」は、上記したR<sup>1</sup>としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」と同様な置換基をそれぞれ有していてもよい。より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどのC<sub>1</sub>-8 アルキルで置換されたC<sub>1</sub>-8 アルキルチオが挙げられる。

【0022】R<sup>1</sup>における、置換されていてもよいアミノ基としては、アミノ基、N-モノ置換アミノ基およびN,N-ジ置換アミノ基が挙げられる。該置換アミノ基としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素残基(例えば、R<sup>1</sup>で示される置換されていてもよい炭化水素残基と同様なもの、より具体的には、C<sub>1</sub>-8 アルキル基、C<sub>3</sub>-7 シクロアルキル基、C<sub>2</sub>-8 アルケニル基、C<sub>2</sub>-8 アルキニル基、C<sub>3</sub>-7 シクロアルケニル基、C<sub>1</sub>-4 アルキル基を有していてもよいC<sub>6</sub>-10 アリール基など)、置換されていてもよい複素環基(例えば、R<sup>1</sup>で示される置換されていてもよい複素環基と同様なもの)、または、式: -COR<sup>1</sup> (式中、R<sup>1</sup>は水素原子またはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環基を示す。なお、R<sup>1</sup>としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環基」は、上記したR<sup>1</sup>としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」と同様な置換基をそれぞれ有していてもよい。)、好ましくはC<sub>1</sub>-10 アシル基(例、C<sub>2</sub>-7 アルカノイル、ベンゾイル、ニコチノイル等)を、1個または2個置換基として有するアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノ等)が挙げられる。また、該置換アミノ基における2個の基が結合して、含窒素5-7員環(例えば、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等)を形成していてもよい。

【0023】R<sup>1</sup>で示される「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基」における「炭化水素残基」、「複素環基」、「スルフィニル基」および「スルホニル基」は、それぞれ1~3個の置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、例えば低級(C<sub>1</sub>-6)アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級(C<sub>2</sub>-6)アルケニル基[例、ビニル、アリル(allyl)、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなど]、低級(C<sub>2</sub>-6)アルキニル基(例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなど)、C<sub>3</sub>-7 シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、C<sub>6</sub>-10 アリール基(例、フェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチルなど)、芳香族複素環基[例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、1, 2-ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンズイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリ

ジル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニルなどの、(i) 窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1~4個有する芳香族5員もしくは6員複素環基、(ii) 窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1~3個有する芳香族5員もしくは6員複素環とベンゼン環または窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1~3個有する芳香族5員もしくは6員複素環が縮合して形成する縮合2環式複素環基、(iii) ①窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1~3個有する芳香族5員もしくは6員複素環、②ベンゼン環および③窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1~3個有する芳香族5員もしくは6員複素環またはベンゼン環が縮合して形成する縮合3環式複素環基、非芳香族複素環基 (例、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1~3個有する4~7員の非芳香族複素環基など)、C<sub>7-14</sub> アラルキル基 (例、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\alpha$ -ナフチルエチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルエチルなどのC<sub>6-10</sub> アリール-C<sub>1-4</sub> アルキル基など)、アミノ基、N-モノ置換アミノ基 [例、メチルアミノ、エチルアミノ、アリル (allyl) アミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノなどのN-(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ基、N-(C<sub>2-6</sub> アルケニル) アミノ基、N-(C<sub>3-7</sub> シクロアルキル) アミノ基、N-(C<sub>6-10</sub> アリール) アミノ基など]、N,N-ジ置換アミノ基 [例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリル (allyl) アミノ、N-メチル-N-フェニルアミノなどの、C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>2-6</sub> アルケニル基、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基およびC<sub>6-10</sub> アリール基から選ばれる2個の置換基で置換されたアミノ基など]、アミジノ基、アシル基 (例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、クロトノイル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイルなどのC<sub>2-8</sub> アルカノイル基、C<sub>3-8</sub> アルケノイル基、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル-カルボニル基、C<sub>3-7</sub> シクロアルケニル-カルボニル基、C<sub>6-10</sub> アリール-カルボニル基、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1~3個有する5員もしくは6員の芳香族もしくは非芳香族複素環とカルボニル基が結合して形成する複素環-カルボニル基など)、カルバモイル基、N-モノ置換カルバ

モイル基 [例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル、フェニルカルバモイルなどなどのN-(C<sub>1-6</sub> アルキル) カルバモイル基、N-(C<sub>2-6</sub> アルケニル) カルバモイル基、N-(C<sub>3-7</sub> シクロアルキル) カルバモイル基、N-(C<sub>6-10</sub> アリール) カルバモイル基など]、N,N-ジ置換カルバモイル基 [例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル、ジアリル (allyl) カルバモイル、N-メチル-N-フェニルカルバモイルなどの、C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>2-6</sub> アルケニル基、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基およびC<sub>6-10</sub> アリール基から選ばれる2個の置換基で置換されたカルバモイル基など]、スルファモイル基、N-モノ置換スルファモイル基 [例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル、フェニルスルファモイルなどのN-(C<sub>1-6</sub> アルキル) スルファモイル基、N-(C<sub>2-6</sub> アルケニル) スルファモイル基、N-(C<sub>3-7</sub> シクロアルキル) スルファモイル基、N-(C<sub>6-10</sub> アリール) スルファモイル基など]、N,N-ジ置換スルファモイル基 [例、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、ジブチルスルファモイル、ジアリル (allyl) スルファモイル、N-メチル-N-フェニルスルファモイルなどの、C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>2-6</sub> アルケニル基、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基およびC<sub>6-10</sub> アリール基から選ばれる2個の置換基で置換されたスルファモイル基など]、カルボキシ基、低級 (C<sub>1-6</sub>) アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなど)、水酸基、低級 (C<sub>1-6</sub>) アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシなど)、低級 (C<sub>2-6</sub>) アルケニルオキシ基 [例、アリル (allyl) オキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシなど]、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルオキシ基 (例、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、C<sub>6-10</sub> アリールオキシ基 (例、フェノキシ、ナフチルオキシなど)、C<sub>7-14</sub> アラルキルオキシ基 (例、フェニル-C<sub>1-4</sub> アルキルオキシ、ナフチル-C<sub>1-4</sub> アルキルオキシなどのC<sub>6-10</sub> アリール-C<sub>1-4</sub> アルキルオキシ基など)、メルカプト基、低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキルチオ基 (例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ベンチルチオ、イソベンチルチオ、ネオベンチルチオ、ヘキシルチオなど)、C<sub>7-14</sub> アラルキルチオ基 (例、フ

エニル—C<sub>1-4</sub>アルキルチオ、ナフチル—C<sub>1-4</sub>アルキルチオなどのC<sub>6-10</sub>アリール—C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基など)、C<sub>6-10</sub>アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオなど)、低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルスルフィニル基(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、イソペンチルスルフィニル、ネオペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニルなど)、C<sub>7-14</sub>アラルキルスルフィニル基(例、フェニル—C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル、ナフチル—C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニルなどのC<sub>6-10</sub>アリール—C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル基など)、C<sub>6-10</sub>アリールスルフィニル基(例、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニルなど)、低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなど)、C<sub>7-14</sub>アラルキルスルホニル基(例、フェニル—C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル、ナフチル—C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルなどのC<sub>6-10</sub>アリール—C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル基など)、C<sub>6-10</sub>アリールスルホニル基(例、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニルなど)、スルホ基、シアノ基、アジド基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基、ニトロソ基、エステル化されていてもよいホスホノ基[例、ホスホノ基、エトキシホスホリルなどの(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)ホスホリル基、ジエトキシホスホリルなどのジ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)ホスホリル基など]、エステル化されていてもよいホスホノ基で置換された低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基(例、ホスホノ—C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシホスホリル—C<sub>1-6</sub>アルキル基、ジエトキシホスホリルメチルなどのジ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)ホスホリル—C<sub>1-6</sub>アルキル基など)などが挙げられる。なお、上記置換基のうち、水酸基および低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ基が置換基として隣接する場合には、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシなどのC<sub>1-6</sub>アルキレンジオキシを形成していてもよい。

【0024】上記C<sub>6-10</sub>アリール基、芳香族複素環基、N—モノ置換アミノ基の置換基としてのC<sub>6-10</sub>アリール基、N、N—ジ置換アミノ基の置換基としてのC<sub>6-10</sub>アリール基、N—モノ置換カルバモイル基の置換基としてのC<sub>6-10</sub>アリール基、N、N—ジ置換カルバモイル基の置換基としてのC<sub>6-10</sub>アリール基、N—モノ置換スルファモイル基の置換基としてのC<sub>6-10</sub>アリール、N、N—ジ置換スルファモイル基の置換基としてのC<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>6-10</sub>アリールオキシ基中のC<sub>6-10</sub>アリール基、

C<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ基中のC<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>7-14</sub>アラルキルチオ基中のC<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>6-10</sub>アリールチオ基中のC<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>7-14</sub>アラルキルスルフィニル基中のC<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>6-10</sub>アリールスルフィニル基中のC<sub>6-10</sub>アリール基、C<sub>7-14</sub>アラルキルスルホニル基中のC<sub>6-10</sub>アリール基、およびC<sub>6-10</sub>アリールスルホニル基中のC<sub>6-10</sub>アリール基は、さらに1~3個の置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、例えば、低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基、アミノ基、N—(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、N、N—ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、アミノ基、カルバモイル基、N—(C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル基、N、N—ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)カルバモイル基、スルファモイル基、N—(C<sub>1-6</sub>アルキル)スルファモイル基、N、N—ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)スルファモイル基、カルボキシ基、低級(C<sub>2-7</sub>)アルコキシカルボニル基、水酸基、低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ基、メルカプト基、低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ハロゲン原子、ニトロ基、ニトロソ基、エステル化されていてもよいホスホノ基[例、ホスホノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシホスホリル基、ジ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)ホスホリル基など]、エステル化されていてもよいホスホノ基で置換された低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル基[例、ホスホノ—C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシホスホリル—C<sub>1-6</sub>アルキル基、ジエトキシホスホリルメチルなどのジ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)ホスホリル—C<sub>1-6</sub>アルキル基など]などが挙げられる。なお、上記置換基のうち、水酸基および低級(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ基が置換基として隣接する場合には、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシなどのC<sub>1-6</sub>アルキレンジオキシを形成していてもよい。

【0025】R<sup>1</sup>は、好ましくはそれぞれ置換されていてもよいスルフィニル基、スルホニル基、水酸基またはチオール基が挙げられる。すなわち、R<sup>1</sup>は式：—SR<sup>14</sup>、—SOR<sup>14</sup>、—SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>または—OR<sup>14</sup>(式中、R<sup>14</sup>はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基を示す。)で表される基が好ましい。ここでR<sup>14</sup>で示される「それぞれ置換されていてもよい置換されていてもよい炭化水素残基」としては、R<sup>1</sup>で示される「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」と同様のものが挙げられるが、R<sup>14</sup>としては構成する炭素原子数が2以上の基が好ましく、置換されていてもよい環状の基であることがさらに好ましく、とりわけ置換されていてもよい芳香族基(より好ましくは、置換されていてもよい含窒素複素環)が好ましい。

【0026】R<sup>1'</sup>は、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基、水酸基、チオール基またはアミノ基のうち、式：—X'—W'(式中、X'は結合手、置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子ま

たは酸化されていてもよい硫黄原子を示し、W'は置換されていてもよい環状基または2個以上の置換基を有する炭素原子または窒素原子を示す。)で表される基を示す。R<sup>1</sup>'における、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基、水酸基、チオール基またはアミノ基はR<sup>1</sup>としてのそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基、水酸基、チオール基またはアミノ基と同意義を有する。R<sup>1</sup>'における、式: -X'-W' (式中、X'は結合手、置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示し、W'は置換されていてもよい環状基または2個以上の置換基を有する炭素原子または窒素原子を示す。)で表される基において、X'で示される「置換されていてもよい炭素原子」とは炭素原子に2個の水素原子、1個の水素原子と1個の置換基または2個の置換基を有する2価の基を示し、X'で示される「置換されていてもよい窒素原子」とは窒素原子に1個の水素原子または置換基を有する2価の基を示す。該置換基としては上記したR<sup>1</sup>としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」が有していてもよい置換基およびR<sup>1</sup>としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」と同様な基が挙げられる。X'で示される「酸化されていてもよい硫黄原子」とは-S-, SO-または-SO<sub>2</sub>-で表される2価の硫黄原子を示す。W'として示される「置換されていてもよい環状基または2個以上の置換基を有する炭素原子または窒素原子」における「環状基」としては、上記したR<sup>1</sup>としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における環状基、例えば、置換されていてもよい脂環族炭化水素残基、置換されていてもよい芳香族炭化水素残基、置換されていてもよい複素環基(芳香族単環式複素環基、芳香族縮合複素環基、非芳香族複素環基)が挙げられ、該「環状基」が有していてもよい置換基としては、R<sup>1</sup>としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。W'として示される「置換されていてもよい環状基または2個以上の置換基を有する炭素原子または窒素原子」における「2個以上の置換基を有する炭素原子」は、例えばtert-ブチル、イソプロピルのように当該炭素原子に同一または異なった2~3個の置換基が結合したもの(言い換えると、当該原子上に0~1個の水素原子を有するものが挙げられ、該置換基としては上記したR<sup>1</sup>としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」が有していてもよい置換基およびR<sup>1</sup>としての「それぞれ置換されていてもよい炭

化水素残基または複素環基」と同様な基が挙げられる。前記2個以上の置換基を有する窒素原子としては、N, N-ジ置換アミノ基を示す。該「N, N-ジ置換アミノ基」における置換基としては、上記したR<sup>1</sup>としての「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」と同様な置換基が挙げられる。R<sup>1</sup>'は、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基、水酸基、チオール基またはアミノ基のうち、式: -X'-W' (式中、X'は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示し、W'は置換されていてもよい環状基を示す。)で表される基が好ましい。

【0027】R<sup>2</sup>はシアノ基、ホルミル基、チオホルミル基または式: -Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> (式中、Z<sup>1</sup>は、-CO-, -CS-, -SO-または-SO<sub>2</sub>-を示し、Z<sup>2</sup>は、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、アミノ基または水酸基を示す。)で表される。

【0028】R<sup>2</sup>におけるZ<sup>1</sup>は、-CO-または-CS-が好ましく、-CO-がより好ましい。R<sup>2</sup>としては、-CO-Z<sup>2</sup>' (式中、Z<sup>2</sup>'は水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、アミノ基または水酸基を示す。)で表される基が好ましい。

【0029】Z<sup>2</sup>における置換されていてもよい炭化水素残基としては、例えば、R<sup>1</sup>における置換されていてもよい炭化水素残基と同様のものが挙げられる。Z<sup>2</sup>における置換されていてもよい炭化水素残基としては、好ましくは該脂肪族炭化水素残基が、より好ましくは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの炭素数1~8の飽和脂肪族炭化水素残基(例、アルキル)が挙げられる。

【0030】Z<sup>2</sup>における置換されていてもよい複素環基としては、例えば、R<sup>1</sup>における置換されていてもよい複素環基と同様のものが挙げられる。

【0031】Z<sup>2</sup>における置換されていてもよいアミノ基としては、例えば、R<sup>1</sup>における置換されていてもよいアミノ基と同様のものが挙げられる。Z<sup>2</sup>における置換されていてもよいアミノ基としては、好ましくはアミノ基、およびC<sub>1-8</sub>アルキル基を1個または2個置換基として有するアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ等)が挙げられる。

【0032】Z<sup>2</sup>における置換されていてもよい水酸基としては、例えば、R<sup>1</sup>における置換されていてもよい水酸基と同様のものが挙げられる。Z<sup>2</sup>における置換されていてもよい水酸基としては、好ましくは水酸基、およびメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、

ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、tert-ベンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどのC<sub>1-8</sub> アルキルで置換されたC<sub>1-8</sub> アルキルオキシが挙げられる。

【0033】R<sup>2</sup>におけるZ<sup>2</sup>は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい水酸基が好ましい。R<sup>2</sup>におけるZ<sup>2</sup>は置換されていてもよいアミノ基がより好ましい。とりわけ、R<sup>2</sup>におけるZ<sup>2</sup>はアミノ基、またはC<sub>1-8</sub> アルキル基を1個または2個置換基として有するアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ等)が好ましい。

【0034】R<sup>3</sup>は、水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基またはアシル基を示す。

【0035】R<sup>3</sup>における置換されていてもよい炭化水素残基としては、例えば、R<sup>1</sup>における置換されていてもよい炭化水素残基と同様のものが挙げられる。R<sup>3</sup>における置換されていてもよい炭化水素残基としては、好ましくは脂肪族炭化水素残基が、より好ましくは例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、tert-ベンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの炭素数1~8の飽和脂肪族炭化水素残基(例、アルキル基)が挙げられる。

【0036】R<sup>3</sup>における置換されていてもよい複素環基としては、例えば、R<sup>1</sup>における置換されていてもよい複素環基と同様のものが挙げられる。

【0037】R<sup>3</sup>における置換されていてもよい水酸基としては、例えば、R<sup>1</sup>における置換されていてもよい水酸基と同様のものが挙げられる。

【0038】R<sup>3</sup>における置換されていてもよいアミノ基としては、例えば、R<sup>1</sup>における置換されていてもよいアミノ基と同様のものが挙げられる。

【0039】R<sup>3</sup>における置換されていてもよいスルホニル基としては、例えば、R<sup>1</sup>における置換されていてもよいスルホニル基と同様のものが挙げられる。

【0040】R<sup>3</sup>における置換されていてもよいアシル基としては、例えば、R<sup>1</sup>で示される「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」とカルボニル基とが結合したものなど、好ましくはR<sup>1</sup>で示される炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基の置換基としてのアシル基と同様のものなどが挙げられる。

【0041】R<sup>3'</sup>は、水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルホニル基またはアシル基を示す。R<sup>3'</sup>の水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルホニル基またはアシル基としては、R<sup>3</sup>の水素原子、それぞれ置

換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルホニル基またはアシル基と同様のものが挙げられる。

【0042】R<sup>3''</sup>は、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルホニル基またはアシル基を示す。R<sup>3''</sup>のそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルホニル基またはアシル基としては、R<sup>3</sup>のそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルホニル基またはアシル基と同様のものが挙げられる。

【0043】R<sup>4</sup>は、置換された水酸基を示す。R<sup>4</sup>における置換された水酸基としては、R<sup>1</sup>で示される置換されていてもよい置換されていてもよい水酸基中の置換された水酸基、例えば、水酸基に適宜の置換基、例えば、R<sup>1</sup>で示される「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」で置換された水酸基が挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、tert-ベンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどのC<sub>1-8</sub> アルキルで置換されたC<sub>1-8</sub> アルキルオキシ；フェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、4-インデニル、5-インデニル、4-インダニル、5-インダニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル、5,6-ジヒドロ-1-ナフチル、5,6-ジヒドロ-2-ナフチル、5,6-ジヒドロ-3-ナフチル、5,6-ジヒドロ-4-ナフチルなどのC<sub>6-10</sub> アリール基で置換されたC<sub>6-10</sub> アリールオキシ；芳香族単環式複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなど)で置換された水酸基；芳香族縮合複素環基(例、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キノゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナントレジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5

-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等)で置換された水酸基が挙げられる。より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどのC<sub>1-8</sub> アルキルで置換されたC<sub>1-8</sub> アルキルオキシ; さらに好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルで置換されたC<sub>1-3</sub> アルキルオキシが挙げられる。ここで例示した置換された水酸基の置換基としての「炭化水素残基」または「複素環基」は、上記したR<sup>1</sup>としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」が有していてもよい置換基と同様な置換基をそれぞれ有していてもよい。

【0044】R<sup>5</sup>は、R<sup>1</sup>におけるそれぞれ置換されていてもよいスルフィニル基またはスルホニル基を示す。R<sup>6</sup>は、R<sup>1</sup>における置換されていてもよいチオール基と同意義を有する。R<sup>7</sup>は、R<sup>1</sup>における置換されていてもよいアミノ基の置換基と同意義を有する。R<sup>8</sup>は、R<sup>2</sup>と同意義を有する。R<sup>9</sup>は、上記Z<sup>2</sup>と同意義を有する。R<sup>10</sup>は、カルボキシル基の保護基を示す。R<sup>10</sup>で示されるカルボキシル保護基としては、例えばR<sup>1</sup>に示した置換されていてもよい炭化水素残基などと同様な基が挙げられる。

【0045】R<sup>11</sup>は、置換されていてもよいアミノ基を示す。R<sup>11</sup>における置換されていてもよいアミノ基としては、R<sup>1</sup>で示される置換されていてもよいアミノ基と同様の、例えば、アミノ基、N-モノ置換アミノ基およびN,N-ジ置換アミノ基が挙げられる。該置換アミノ基としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素残基(例えば、R<sup>1</sup>で示される置換されていてもよい炭化水素残基と同様なもの、より具体的には、C<sub>1-8</sub> アルキル基、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基、C<sub>2-8</sub> アルケニル基、C<sub>2-8</sub> アルキニル基、C<sub>3-7</sub> シクロアルケニル基、C<sub>1-4</sub> アルキル基を有していてもよいC<sub>6-10</sub> アリール基など)、置換されていてもよい複素環基(例えば、R<sup>1</sup>で示される置換されていてもよい複素環基と同様なもの)、または、式: -COR' (式中、R'は水素原子またはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環基を示す。なお、R'としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環基」は、上記したR'としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」と同様な置換基をそれぞれ有し

ていてもよい。)、好ましくはC<sub>1-10</sub> アシル基(例、C<sub>2-7</sub> アルカノイル、ベンゾイル、ニコチノイル等)を、1個または2個置換基として有するアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノ等)が挙げられる。より好ましくは、N,N-ジ置換アミノ基(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ等)、さらに好ましくは、N,N-ジC<sub>1-3</sub> アルキルアミノ基(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等)が挙げられる。また、該置換アミノ基における2個の基が結合して、含窒素5-7員環(例えば、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン等)を形成していてもよい。

【0046】R<sup>13</sup>は、置換されていてもよいアミノ基または置換された水酸基を示す。R<sup>13</sup>としては、前記R<sup>4</sup>または前記R<sup>11</sup>と同様の基が挙げられる。

【0047】R<sup>13'</sup>は、それぞれ置換されていてもよいアミノ基または水酸基を示す。R<sup>13'</sup>としては、水酸基、前記R<sup>4</sup>または前記R<sup>11</sup>と同様の基が挙げられる。

【0048】Xは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を示すZ<sup>5</sup>は-CO-を示す。Z<sup>6</sup>は、Z<sup>2</sup>における置換されていてもよいアミノ基と同意義を有する。Z<sup>7</sup>は、-CO-を示す。Z<sup>8</sup>は、Z<sup>2</sup>におけるそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基と同意義を有する。

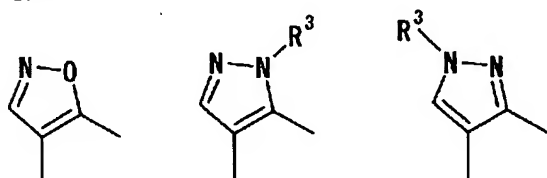
【0049】環Aaは、置換されていてもよい5-7員環を示す。環Aaにおける、置換されていてもよい5-7員環の5-7員環としては、5-7員炭化水素環または5-7員複素環のいずれであってもよい。該5-7員炭化水素環は脂環族環または芳香族環のいずれであってもよい。該脂環族環としては、C<sub>5-7</sub> 飽和脂環族炭化水素環(例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどのC<sub>5-7</sub> シクロアルカン)およびC<sub>5-7</sub> 不飽和脂環族炭化水素環(例えば、1-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、1-シクロヘキセン、2-シクロヘキセン、3-シクロヘキセン、1-シクロヘプテン、2-シクロヘプテン、3-シクロヘプテン、2,4-シクロヘプタジエン等などのC<sub>5-7</sub> シクロアルケン、C<sub>5-7</sub> シクロアルカジエン)などが挙げられる。該芳香族環としては、たとえばベンゼン環が挙げられる。該5-7員複素環としては、例えば(i) 1個の硫黄原子、1個の窒素原子もしくは1個の酸素原子を含む5-7員複素環、(ii) 2-4個の窒素原子を含む5-7員複素環、または、(iii) 1-2個の窒素原子

および1個の硫黄もしくは酸素原子を含む5～7員複素環などが挙げられる。また(ii)～(iii)に例示した複素環は、それぞれ飽和または不飽和の複素環基であってもよく、不飽和の複素環は、芳香族および非芳香族の何れであってもよい。環Aaとして特に好ましくは、下記の環Aで表わされる芳香族5員複素環である。

【0050】環Aaにおける、置換されていてもよい5～7員環の置換基としては、 $R^3$ で示される、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基またはアシル基と同様のものが挙げられる。

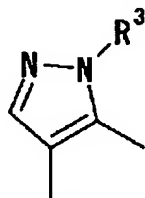
【0051】環Aは、

【化7】



(式中、 $R^3$ は水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基またはアシル基を示す。)で表される芳香族5員複素環を示す。環Aは、

【化8】



(式中、 $R^3$ は前記と同意義を有する。)で表される芳香族5員複素環が好ましい。

【0052】Rは、水素原子、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、シアノ基またはそれぞれ置換されていてもよいアミノ基、アシル基、炭化水素残基もしくは複素環基を示し、Rはチオフェン環および環Aaの環構成原子とともに置換されていてもよい炭化水素環または複素環を形成してもよい。

【0053】Rにおける置換されていてもよいアミノ基としては、例えば、 $R^1$ における置換されていてもよいアミノ基と同様のものが挙げられる。

【0054】Rにおける置換されていてもよいアシル基としては、例えば、 $R^3$ における置換されていてもよいアシル基と同様のものが挙げられる。

【0055】Rにおける置換されていてもよい炭化水素残基としては、例えば、 $R^1$ における置換されていてもよい炭化水素残基と同様のものが挙げられる。

【0056】Rにおける置換されていてもよい複素環基としては、例えば、 $R^1$ における置換されていてもよい複素環基と同様のものが挙げられる。

【0057】Rがチオフェン環および環Aaの環構成原子(好ましくは、環構成炭素原子)とともに形成する置換されていてもよい炭化水素環は、脂環族であっても芳香族であってもよい。また該炭化水素環は、好ましくは5～14員環であり、さらに好ましくは5～7員環である。該炭化水素環として好ましくは、下記の環Bで示される炭化水素環である。

【0058】環Bは、置換基を有していてもよい5～7員炭化水素環を示す。環Bにおける置換基を有していてもよい5～7員炭化水素環の5～7員炭化水素環としては、脂環族または芳香族の何れの5～7員炭化水素環であってもよい。該脂環族5～7員炭化水素環としては、 $C_{5-7}$ 飽和脂環族炭化水素環(例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどの $C_{5-7}$ シクロアルカン)および $C_{5-7}$ 不飽和脂環族炭化水素環(例えば、1-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、1-シクロヘキセン、2-シクロヘキセン、3-シクロヘキセン、1-シクロヘプテン、2-シクロヘプテン、3-シクロヘプテン、2,4-シクロヘプタジエン等などの $C_{5-7}$ シクロアルケン、 $C_{5-7}$ シクロアルカジエン)などが挙げられる。該芳香族炭化水素残基としては、たとえばベンゼン環が挙げられる。好ましくは、 $C_{5-7}$ 飽和脂環族炭化水素環、より好ましくは $C_6$ 飽和脂環族炭化水素環(シクロヘキサン)が挙げられる。

【0059】Rがチオフェン環および環Aaの環構成原子(好ましくは、環構成炭素原子)とともに形成する置換されていてもよい複素環として好ましくは、5～14員複素環であり、さらに好ましくは5～7員複素環である。該複素環として好ましくは、例えば(ii)1個の硫黄原子、1個の窒素原子もしくは1個の酸素原子を含む5～7員複素環、または、(iii)1～2個の窒素原子および1個の硫黄もしくは酸素原子を含む5～7員複素環などである。また(ii)～(iii)に例示した複素環は、それぞれ飽和または不飽和のいずれであってもよく、不飽和の複素環基は、芳香族および非芳香族のいずれであってもよい。

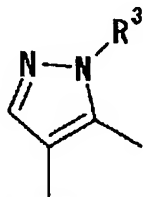
【0060】環B、B-1、C、D、D-2、D-3、D-4、D'、D'-1、D'-2、D'-3における置換基を有していてもよい5～7員炭化水素環の置換基としては、例えば、 $R^1$ における「置換されていてもよい炭化水素残基」の置換基と同様のものなどが挙げられる。環Bにおける置換基を有していてもよい5～7員炭化水素環の置換基としては、好ましくは脂肪族炭化水素残基が、より好ましくは例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの炭素数1～8の飽和脂肪族炭化水素残基(例、アルキル基)が挙げられる。



【0061】環B、B-1、C、D、D-2、D-3、D-4、D'、D'-1、D'-2、D'-3、は置換基を有していてもよい5～7員炭化水素環を示し、好ましくは、置換基を有していない5～7員炭化水素環が挙げられる。より好ましくは、置換基を有していない5～7員飽和炭化水素環が挙げられる。さらに好ましくは、置換基を有していない6員飽和炭化水素環が挙げられる。

【0062】上記の式(1a)中、式(1)で表わされる化合物が好ましい。上記の式(1)中、R<sup>1</sup>がそれぞれ置換されていてもよいスルフィニル基、スルホニル基、水酸基またはチオール基； R<sup>2</sup>が-Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> (式中、Z<sup>1</sup>は、-CO-または-CS-を示し、Z<sup>2</sup>はそれぞれ置換されていてもよい水酸基またはアミノ基を示す。)； 環Aが、

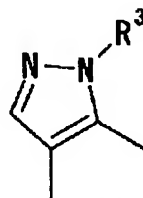
【化9】



〔式中、R<sup>3</sup>は前記と同意義を有する。〕； 環Bが置換基を有していてもよい5～7員炭化水素環である化合物またはその塩が、好ましい。

【0063】上記の式(1)中、R<sup>1</sup>が、それぞれC<sub>1-8</sub>アルキルで結合したスルフィニル基またはスルホニル基、C<sub>1-8</sub>アルキルで置換されていてもよいチオール基、またはそれぞれ1～3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール (特に好ましくはフェニル)、芳香族単環式複素環基 (特に好ましくはピリジル) または芳香族縮合複素環基 (特に好ましくはキノリル) で置換されていてもよい水酸基； R<sup>2</sup>が、-Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> (式中、Z<sup>1</sup>は、-CO-を示し、Z<sup>2</sup>はそれぞれ置換されていてもよい水酸基またはアミノ基を示す。)； 環A：

【化10】



〔式中、R<sup>3</sup>は前記と同意義を有する。〕におけるR<sup>3</sup>が炭素数1～8の飽和脂肪族炭化水素残基 (例、アルキル基)； 環Bが、C<sub>5-7</sub>飽和脂環族炭化水素環である化合物またはその塩が、より好ましい。

【0064】一般式(1)で表される化合物として、4,5-ジヒドロ-8-(2,3-ジメチルフェノキシ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド； 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(3,4-メチ

レンジオキシフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド； 8-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-4,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド； 4-([6-(アミノカルボニル)-2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-8-イル]オキシ)ベンジルホスホン酸 エチルエステル； 8-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド； 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(4-メトキシフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド； 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド； 4-([6-(アミノカルボニル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-8-イル]オキシ)ベンジルホスホン酸 エチルエステル； 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド； 4,5-ジヒドロ-8-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド； 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド； またはN-エチル-4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド等が好ましい。

【0065】式(II)中、R<sup>1</sup>がそれぞれ置換されていてもよいスルフィニル基、スルホニル基、水酸基またはチオール基； R<sup>2</sup>が-Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> (式中、Z<sup>1</sup>は、-CO-または-CS-を示し、Z<sup>2</sup>はそれぞれ置換されていてもよい水酸基またはアミノ基を示す。)； R<sup>4</sup>が、C<sub>1-8</sub>アルキルオキシ； 環Cが置換基を有していてもよい5～7員炭化水素環である化合物またはその塩が好ましい。

【0066】式(II)中、R<sup>1</sup>が、それぞれC<sub>1-8</sub>アルキルで結合したスルフィニル基またはスルホニル基、C<sub>1-8</sub>アルキルで置換されていてもよいチオール基、またはそれぞれ1～3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-10</sub>アリール (特に好ましくはフェニル)、芳香族単環式複素環基 (特に好ましくはピリジル) または芳香族縮合複素環基 (特に好ましくはキノリル) で置換されていてもよい水酸基； R<sup>2</sup>が、-Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup> (式中、Z<sup>1</sup>は、-CO-を示し、Z<sup>2</sup>はそれぞれ置換されていてもよい水酸基またはアミノ基を示す。)； R<sup>4</sup>が、C<sub>1-3</sub>アルキルオキシ； 環Cが、C<sub>5-7</sub>飽和脂環族炭化水素環である化合物である化合物またはその塩がより好ましい。

【0067】本発明において式(1a)で表される化合物〔化合物(1a)と称す。〕またはその塩を製造する原料化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例として



は、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0068】化合物(1a)またはその塩は、そのプロドラッグであってもよい。化合物(1)またはその塩のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(1a)またはその塩に変換する化合物、すなわち、①酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(1a)またはその塩に変化する化合物、②胃酸等により加水分解などを起こして化合物(1a)またはその塩に変化する化合物をいう。化合物(1a)またはその塩のプロドラッグとしては、化合物(1a)またはその塩の水酸基が、アシル化、アルキル化、リン酸化、ほう酸化された化合物またはその塩(例えば、化合物(1a)またはその塩の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物またはその塩など)、化合物(1a)またはその塩のカルボキシ基が、エステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(1a)またはその塩のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシオキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物またはその塩など)などが用いられる。これらのプロドラッグは自体公知の方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。また、化合物(1a)またはその塩のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163~198頁に記載されているような生理的条件下で化合物(1a)またはその塩に変化

するものであってもよい。

【0069】本発明における化合物(1a)またはその塩は同位元素(例、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ など)などで標識されていてもよい。

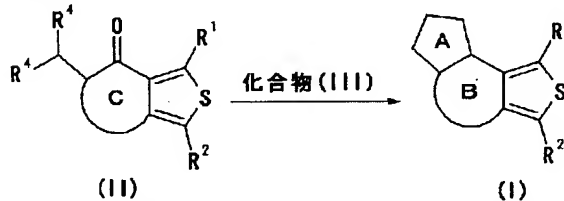
【0070】本発明で用いられる化合物またはその塩が分子内に二重結合を有する場合、ZまたはEの立体配置が存在する場合、それら各々またはそれらの混合物のいずれも本発明で用いられる化合物に含まれる。本発明で用いられる化合物またはその塩が分子内に不斉炭素有するなどして立体異性体が存在する場合、それら各々またはそれらの混合物のいずれも本発明で用いられる化合物に含まれる。

【0071】以下に、本発明で用いられる化合物の製造法について説明する。化合物(1a)またはその塩は、自体公知の方法(例えば、特開2000-309591号公報に記載の方法、特開2000-239280号公報に記載の方法、WO98/09958に記載の方法、特開2000-169470号公報に記載の方法、特開2000-169471号公報に記載の方法、特開2000-169472号公報に記載の方法、など)、あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

【0072】化合物(1a)が、化合物(1)のように、Rがチオフェン環および環Aaの環構成炭素原子とともに置換されていてもよい炭化水素環または複素環を形成している化合物である場合、化合物(1a)またはその塩は例えば以下に示すA法~F法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

【0073】[A法]

【化11】



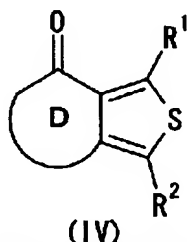
〔式中、化合物(111)はヒドロキシルアミンまたは一置換ヒドラジン( $\text{R}^3\text{NHNH}_2$ )またはそれらの塩を示し、その他の記号は前記と同意義を有する。〕

【0074】本反応は、化合物(11)と化合物(111)との反応により化合物(1)を製造する。本反応は、常法に従い、中性、または酸、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。酸としては、例えば塩酸、硫酸などの鉱酸；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基、t-ブトキシカリウム、酢酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ナトリウムメトキシド等の有機塩基が挙げられる。酸および化合物(111)

の使用量は、化合物(ⅠⅠ)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N、N-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約0～約100℃である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。本反応により生じる環A上のR<sup>3'</sup>は、R<sup>3</sup>として記載された置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基に、自体公知の方法を用いて変換することができる。このようにして得られる化合物(Ⅰ)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0075】なお、上記A法で原料化合物として用いられる化合物(ⅠⅠ)は、新規化合物であり、化合物(ⅠⅤ)：

【化12】

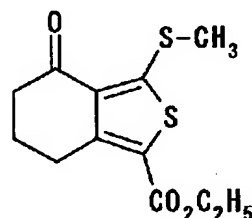


〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕とオルトギ酸エステルとの反応により製造される。すなわち、化合物(ⅠⅤ)に対し、公知の方法、例えば、インディアンジャーナルオブケミストリー セクションB (Indian J. Chem. Sec. B) 第35巻49-51頁(1996年)に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、酸と塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。オルトギ酸エステルの使用量は、化合物(ⅠⅤ)に対し、好

ましくは約1～約10モル当量である。酸としては、三フッ化ホウ素-エーテル錯体などが挙げられる。酸の使用量は、化合物(ⅠⅤ)に対し、好ましくは約1～約10モル当量である。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソブチルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(ⅠⅤ)に対し、好ましくは約1～約10モル等量である。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約-100～約150℃、好ましくは約-70～約0℃である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。このようにして得られる化合物(ⅠⅠ)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0076】なお、原料化合物として用いられる化合物(ⅠⅤ)のうち、例えば化合物(ⅠⅤ-1)：

【化13】

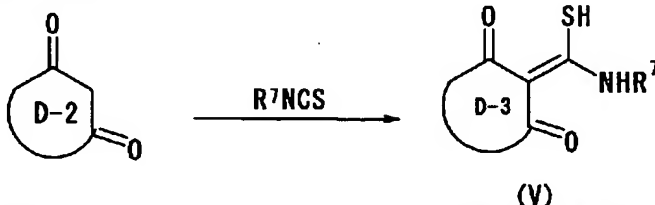


は公知化合物であり、リービッヒ アナーレン (Liebigs Ann.) 1996年239-245頁に、またはシンセティックコミュニケーションズ (Synth. Commun.) 1995年2449-2455頁に記載されている。

【0077】また、上記A法において化合物(Ⅰ)のR<sup>1</sup>が置換されていてもよいアミノ基で示される化合物の原料化合物として用いられる化合物(ⅠⅤ-2, 3)は、以下の合成法により製造される。

(工程1)

【化14】



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本反応では、1,3-シクロアルカンジオンに対し、塩基存在下、イソチオシアン酸アルキルエステルあるいはイソチオシアン酸アリールエステルを反応させることに

よって化合物(Ⅴ)を製造する。塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアニリン、1,8-

10

20

40

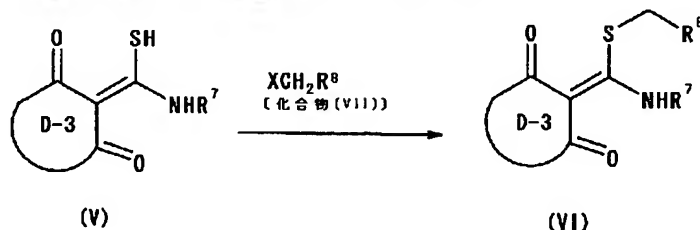
50

ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカー-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、*t*-ブトキシカリウムなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。反応試剤の使用量は、1, 3-シクロアルカンジオンに対し、好ましくは約1～約10モル当量である。塩基の使用量は、1, 3-シクロアルカンジオンに対し、好ましくは約1～約10モル当量であ

る。反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約0～約100℃である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。このようにして得られる化合物(V)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0078】(工程2)

【化15】



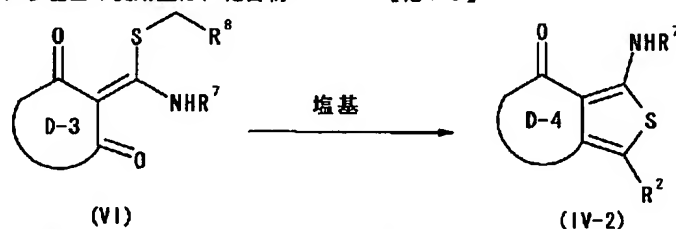
〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本反応では、化合物(V)と化合物(VII)との反応により、化合物(VI)を製造する。本法は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。化合物(VII)としては、例えばハロ酢酸エステル、具体的にはクロロ酢酸エチル、ブromo酢酸エチル、ブromo酢酸*t*-ブチル等が挙げられる。化合物(VII)の使用量は、化合物(V)に対し、好ましくは約1～約10モル当量である。塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカー-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。これら塩基の使用量は、化合物

(V) に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。このようにして得られる化合物(VI)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0079】(工程3)

【化16】



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

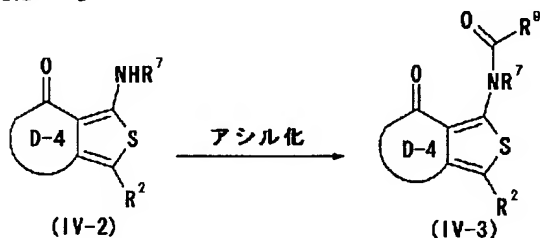
本反応では、化合物(VI)から化合物(IV-2)を製造する。本法は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカー-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、*t*-ブトキシカリウムなどのアルカリ金

属アルコキシドが挙げられる。これら塩基の使用量は、化合物(VI)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃で

ある。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。このようにして得られる化合物(IV-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0080】(工程4)

【化17】



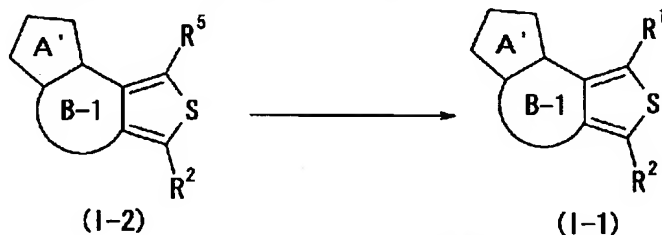
〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本反応では、化合物(IV-2)をアシル化して化合物(IV-3)を製造する。本法は、化合物(IV-2)とアシル化剤とを適宜反応させる方法等を用いて行われる。ここにおいてアシル化剤としては、例えば、酸無水物、酸ハライド(酸クロリド、酸ブロミド)、イミダゾ

リド、あるいは混合酸無水物(例えばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物など)などが挙げられる。これらアシル化剤の使用量は、化合物(IV-2)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。このようにして得られる化合物(IV-3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

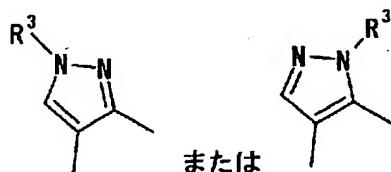
【0081】〔B法〕

【化18】



〔式中、環A'は

【化19】



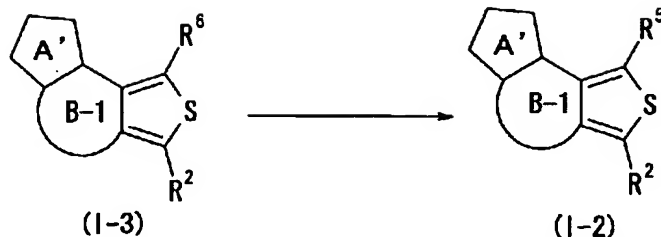
を示し、各記号は前記と同意義を有する。〕

【0082】本法では、化合物(I-2)と求核試剤との反応により化合物(I-1)を製造する。本反応は、自体公知の方法、例えば、WO98/18792号公報に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。求核試剤としては、例えば金属フェノレート、金属アルコレート、グリニャール試薬、アルキル金属試薬、アリール金属試薬、チオアルコレートなどが挙げられる。求核試剤の使用量は、化合物(I-2)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。反応に悪影響を及

ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。このようにして得られる化合物(I-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0083】なお、上記B法で原料化合物として用いられる化合物(I-2)は、以下に示す方法で製造することができる。

【化20】



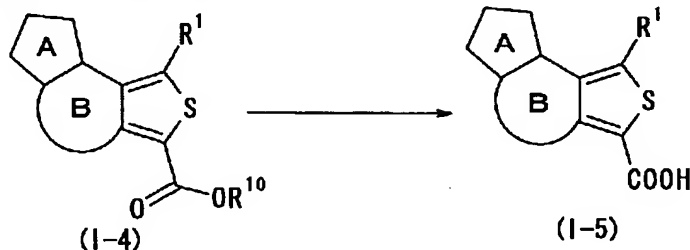
〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本法では、化合物(1-3)から酸化剤を用いて化合物(1-2)を製造する。本反応は、自体公知の方法、例えば、酸化剤として、二酸化マンガ、過マンガ酸、クロム酸、四酢酸鉛、ハロゲン、オゾン、過酸化水素、有機過酸化物、有機過酸、過酸化水素-タングステン酸ナトリウム、酸素、N-ハロカルボン酸アミド、次亜ハロゲン酸エステル、ヨードシル化合物、硝酸、四酸化二窒素、ジメチルスルホキシド、アゾジカルボン酸エチル、クロロ金(111)酸などを用いる方法、または陽極酸化、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、酸化剤存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。酸化剤としては、例えばm-クロロ過安息香酸、過酢酸などが好ましい。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエ

ーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N、N-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリドンなどのアミド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約-50~約150℃、好ましくは約-10~約100℃である。反応時間は、通常、約0.5~約20時間である。このようにして得られる化合物(1-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0084】〔C法〕

【化21】



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

【0085】本法では、カルボキシル保護基の脱離反応により化合物(1-5)を製造する。本反応には、カルボキシル保護基の脱離反応に用いられるすべての慣用的方法、例えば加水分解、還元、ルイス酸を用いての脱離などを適用できる。カルボキシル保護基がエステルの場合、加水分解またはルイス酸を用いる脱離によって脱離することができる。加水分解は、塩基またはルイス酸を用いる脱離によって脱離することができる。加水分解は、塩基または酸の存在下で行うことが好ましい。好適な塩基としては、例えばアルカリ金属水酸化物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カルシウムなど)、アルカリ土類金属水酸化物(例えば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなど)、アルカリ金属炭酸塩(例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ土類金属炭酸塩(例えば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムなど)、アルカリ金属重炭酸塩(重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなど)、アルカリ金属酢酸塩(例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど)、アルカリ土類金属リン酸塩(例えばリン酸マグネシウム、リン酸カルシウムなど)、アルカリ金

属水素リン酸塩(例えばリン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなど)などの無機塩基、トリアルキルアミン(例えばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど)、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.2]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]ノン-5-エン、1,8-ジアザビシクロ[4.3.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基が挙げられる。塩基を用いての加水分解は、水または親水性有機溶媒あるいは混合溶媒中で行われることが多い。好適な酸としては、有機酸(例えば酢酸、臭化水素酸、硫酸など)を挙げることができる。本加水分解反応は、通常有機溶媒、水またはこれらからなる混合溶媒で行う。反応温度は特に限定されず、カルボキシル保護基の種類ならびに脱離方法に応じて適宜選択される。ルイス酸を用いる脱離は、化合物(1-4)またはその塩を、ルイス酸、例えば三ハロゲン化ホウ素(例えば三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素など)、四ハロゲン化チタニウム(例えば四塩化チタニウム、四臭化チタニウムなど)、ハロゲン化アルミニウム(例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウムなど)、ト

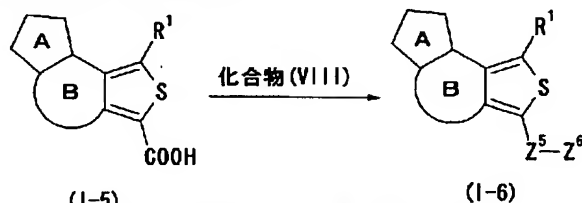
リハロ酢酸(例えばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など)などと反応させることにより行われる。この脱離反応は、カチオン捕捉剤(例えばアニソール、フェノールなど)の存在下で行うことが好ましく、また通常、ニトロアルカン(例えばニトロメタン、ニトロエタンなど)、アルキレンハライド(例えば塩化メチレン、塩化エチレンなど)、ジエチルエーテル、二硫化炭素、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。これらの溶媒は、それらの混合物として使用してもよい。還元による脱離は、ハロゲン化アルキル(例えば2-ヨードエチル、2, 2, 2-トリクロロエチルなど)エステル、アラルキル(例えばベンジルなど)エステルなどの保護基の脱離に適用するのが好ましい。本脱離反応に用いる還元方法としては、例えば金属(例えば亜鉛、亜鉛アマルガムなど)またはクロム化合物の塩(例えば塩化第一クロム、酢酸第一クロムなど)と有機または

無機塩(例えば酢酸、プロピオン酸、塩酸など)との組み合わせ; 慣用の金属触媒(例えばパラジウム炭素、ラネーニッケルなど)の存在下での慣用の接触還元などを挙げることができる。反応温度は、特に限定されず、通常、冷却下、室温または加温下で反応は行われる。このようにして得られる化合物(1-5)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0086】一般式(1)中、 $R^2$ が式:  $-Z^5-Z^6$  (式中、 $Z^5$ が $-CO-$ 、 $Z^6$ が置換されていてもよいアミノ基を示す。)で示される化合物(1-6)は、例えば以下のD法によって製造される。

[D法]

【化22】



〔式中、化合物(V I I I)は $Z^6H$ を示し、その他の記号は前記と同意義を有する。〕

本法では、化合物(1-5)もしくはそのカルボキシル基における反応性誘導体またはその塩を、前記化合物(V I I I)またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩と反応させることにより化合物(1-6)を製造する。化合物(V I I I)のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物(V I I I)とアルデヒド、ケトン等のようなカルボニル化合物との反応によって生成するシッフ塩基型イミノまたはそのエナミン型互変異生体; 化合物(V I I I)とビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド、ビス(トリメチルシリル)尿素等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体; 化合物(V I I I)と三塩化リンまたはホスゲンとの反応によって生成する誘導体が挙げられる。

【0087】化合物(1-5)のカルボキシル基における好適な反応性誘導体としては、具体的には、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物; 酸アジ化物; 例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸等の置換されたリン酸、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、例えばメタンスルホン酸等のスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸ピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、トリクロロ酢酸等の脂肪酸カルボン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物; 对称酸

無水物; イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性化アミド; または例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチルエステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等の活性化エステル、または例えばN,N-ジメチルヒドロキシアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル等が挙げられる。これら反応性誘導体は、使用する化合物(1-5)の種類によって任意に選択することができる。化合物(1-5)の反応性誘導体の好適な塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩等のような塩基塩が挙げられる。反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、

N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。これら常用の溶媒は水との混合物として使用してもよい。

【0088】この反応において、化合物(1-5)を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合には、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド；N-シクロヘキシル-N'-（4-ジエチルアミノシクロヘキシル）カルボジイミド；N,N'-ジエチルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド；N,N'-カルボニルビス（2-メチルイミダゾール）；ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン；ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン；エトキシアセチレン；1-アルコキシ-1-クロロエチレン；亜リン酸トリアルキル；ポリリン酸エチル；ポリリン酸イソプロピル；オキシ塩化リン；ジフェニルホスホリアルジド；塩化チオニル；塩化オキサリル；例えばクロロギ酸エチル；クロロギ酸イソプロピル等のハロギ酸低級アルキル；トリフェニルホスフィン；2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩、2-エチル-5-（m-スルホフェニル）イソオキサゾリウムヒドロキシド分子内塩；N-ヒドロキシベンゾトリアゾール；1-（p-クロロベンゼンスルホニルオキシ）-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N,N'-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン等との反応によって調製したいわゆるピルスマイヤー試薬等のような常用の縮合剤の存在下

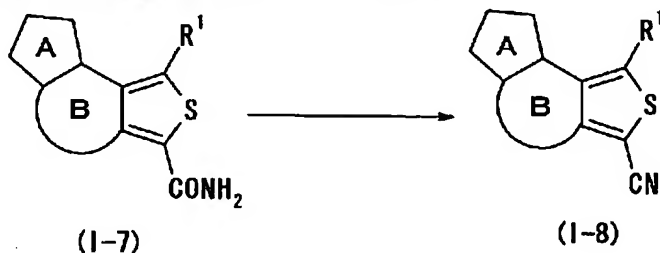
に反応を行うのが望ましい。反応はまたアルカリ金属炭酸水素塩トリ（低級）アルキルアミン、ピリジン、N-（低級）アルキルモルホリン、N,N'-ジ（低級）アルキルベンジルアミン等のような無機塩基または有機塩基の存在下に行ってもよい。反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

【0089】化合物(V111)の使用量は、化合物(1-5)に対し0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。反応温度は、通常、-30℃~100℃である。反応時間は、通常、0.5~20時間である。

【0090】また、混合酸無水物を用いる場合、化合物(1-5)とクロロ炭酸エステル（例、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルなど）を塩基（例、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N'-ジメチルアニリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）の存在下に反応させ、さらに化合物(V111)と反応させる。化合物(V111)の使用量は、化合物(1-5)に対して、通常0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。反応温度は、通常、-30℃~100℃である。反応時間は、通常、0.5~20時間である。このようにして得られる化合物(1-6)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。なお、上記D法で原料化合物として用いられる化合物(1-5)は、上記C法により製造される。

【0091】[E法]

【化23】



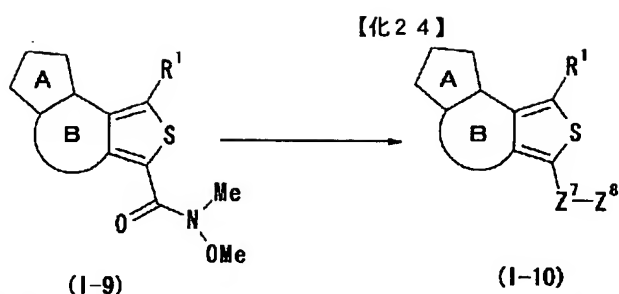
〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本法では、化合物(1-7)から脱水剤存在下に化合物(1-8)を製造する。本反応は、化合物(1-7)と脱水剤とを適宜反応させる方法等を用いて行われる。ここにおいて脱水剤としては、例えば、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、五酸化りん、塩化チオニルなどが挙げられる。脱水剤の使用量は、化合物(1-7)に対し0.1~100モル当量、好ましくは1~10モル当量である。反応温度は、通常、-30℃~100℃である。反応時間は、通常、0.5~20時間である。このようにして得られる化合物(1-8)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製す

ることができる。なお、上記E法で原料化合物として用いられる化合物(1-7)は、上記D法あるいはB法により製造される。

【0092】例えば、酸ハライドを用いる場合、反応は塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N,N'-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0093】【F法】



【式中、各記号は前記と同意義を有する。】

本法では、求核試剤と化合物（I-9）との反応により化合物（I-10）を製造する。該求核試剤としては、例えば、金属フェノレート、金属アルコレート、グリニャール試薬、アルキル金属試薬、アリール金属試薬、チオアルコレートなどが用いられる。求核試剤の使用量は、化合物（I-9）に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類など

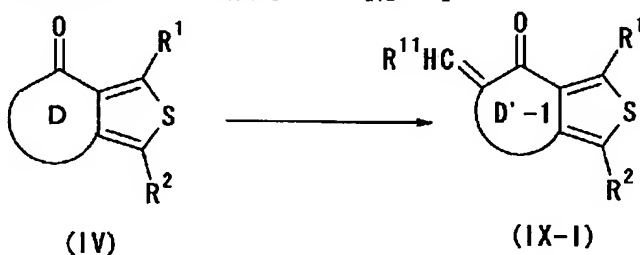
10 が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約-70～約150℃、好ましくは約-70～約0℃である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。このようにして得られる化合物（I-10）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0094】なお、上記F法で原料化合物として用いられる化合物（I-9）は、D法により製造することができる。

20 【0095】化合物（I）は上記製造法以外にも、以下に示す製造法により得ることもできる。

【0096】【G法】

【化25】



【式中、各記号は前記と同意義を有する。】

（IX-1）は、化合物（IV）とアミドアセタール類との反応により製造される。アミドアセタール類としては、例えばN,N-ジアルキルホルムアミドの活性アセタール体、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、N,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール、t-ブトキシビスジメチルアミノメタン、トリスジメチルアミノメタン、N,N-ジメチルホルムアミドジプロピルアセタール、N,N-ジメチルホルムアミドビス（2-トリメチルシリルエチル）アセタール、N,N-ジメチルホルムアミドジベンジルアセタール、N,N-ジメチルホルムアミドジ-n-ブチルアセタール、N,N-ジメチルホルムアミドジネオペンチルアセタール、N,N-ジメチルホルムアミドジシクロヘキシルアセタール、N,N-ジメチルホルムアミドジイソプロピルアセタールなどのジメチルホルムアミドの活性アセタール体が用いられ、より好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、N,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール、トリスジメチルアミ

40 ノメタンなどが用いられる。該アミドアセタール類の使用量は、化合物（IV）1モルに対して1モルないし50モル、好ましくは1モルないし30モルである。この反応に用いる溶媒としては、該反応を阻害しないものであれば何れでも良く、例えば炭化水素類（例、n-ヘキサン、n-ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン等）、エーテル類（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド等のN,N-ジC<sub>1-3</sub>アルキルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等）、エステル類（例、酢酸エチル、酢酸メチル等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）などの単独、あるいは二種以上の混合系が挙げられる。本反応は、反応温度0ないし150℃、好ましくは50ないし120℃で、約30分ないし24時間、好ましくは1ないし6時間反応させることにより行わ



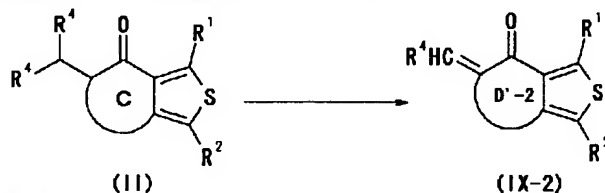
れる。

【0097】ここに記載のアミドアセタール類は何れも自体公知であり、市販品として容易に入手し得る。また化合物(IV)は公知の方法、例えばD. Primらの論文(Sy

nth. Commun.、25巻、2449頁、1995年)に記載の方法、またはそれに準ずる方法により製造される。

【0098】[H法]

【化26】



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

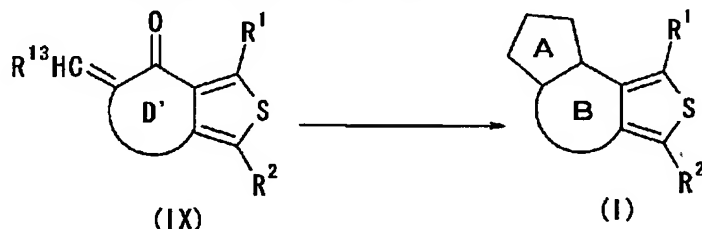
化合物(IX-2)は、化合物(II)の脱アルコール反応により製造される。本反応は、酸または塩基を用いて行われる。酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられ、塩基としては、水素化ナトリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジドなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド類、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物類、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどの炭酸塩類、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩類、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ

[5, 4, 0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類が挙げられる。これらのうち、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸が好ましく、化合物(II)1モルに対して0.1モルないし100モル、好ましくは1モルないし30モル用いられる。本反応においては、必要に応じて、該反応を阻害しない溶媒であれば何れをも用いることができる。中でもアルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール等のC1-3アルコール)などが好ましい。また、前記の酸あるいは塩基を、溶媒を兼ねて用いても良い。本反応は、反応温度0ないし50℃、好ましくは0ないし30℃で、約10分ないし6時間、好ましくは30分ないし3時間反応させることにより行われる。

【0099】化合物(II)は、化合物(IV)から公知の方法、例えばA. Nangiaらの論文(Indian J. Chem.、35B巻、49頁、1996年)に記載の方法、またはそれに準ずる方法により製造される。

【0100】[I法]

【化27】



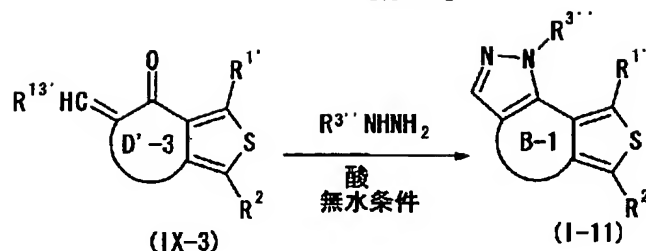
〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

一般式(I)で表される化合物は、化合物(VII)を、ヒドロキシルアミンまたはその塩、あるいはR3' NHNH2 (R3'は前記と同意義を有する。)で表されるヒドラジン類またはその塩で開環して製造される。この反応では、化合物(IX)1モルに対して、ヒドロキシルアミンあるいはヒドラジン類1モルないし10モル、好ましくは1モルないし5モル用いられる。この反応に用いる溶媒としては、該反応を阻害しないものであれば何れでも良いが、好ましくは、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール等のC1-3アルコール)や、アルコール類と適当な他の溶媒あるいは水との混合系が用いられる。本反応では、反応速度や位置選択性、溶解性など

を調節するために酸を共存させても良い。該酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられ、化合物(IX)1モルに対して0.1モルないし100モル、好ましくは1モルないし30モル用いられる。また、溶媒を兼ねて用いても良い。本反応は、反応温度0ないし120℃、好ましくは50ないし100℃で、約10分ないし6時間、好ましくは1時間ないし3時間反応させることにより行われる。なお、本反応により生じる環A上のR3'は、R3として記載された置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基に、自体公知の方法を用いて変換することができる。

## 【0101】 [J法]

## 【化28】



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

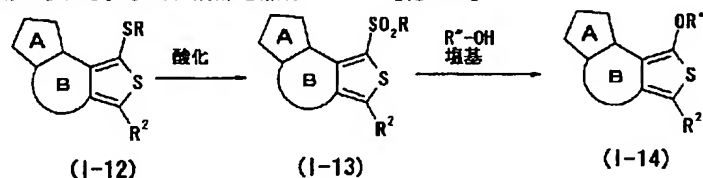
化合物 (IX-3) を、酸の存在下に  $\text{R}^{3''}\text{NHNH}_2$  で表されるヒドラジン類で開環して、化合物 (I-11) を製造する反応では、化合物 (VII-2) 1モルに対して、ヒドラジン類1モルないし10モル、好ましくは1モルないし5モル用いられる。この反応に用いる溶媒としては、該反応を阻害しないものであれば何れでも良いが、好ましくはアルコール類 (例、メタノール、エタノール、プロパノール等の  $\text{C}_{1-3}$  アルコール類) が用いられる。この反応における無水条件とは、実質的に無水条件下、具体的には溶媒に水を積極的に添加しない、例えば水分含量が約5%以下の溶媒、好ましくは水分含量が約3%以下の溶媒、さらに好ましくは水分含量が1%以下の溶媒を用いて反応を行うことを意味する。この反応に用いる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられるが、とりわけメタンスルホン酸が好ましく、化合物 (IX-3) 1モルに対して0.1モルないし100モル、好ましくは1モルないし30モル用いられる。また、溶媒を兼ね

10 て用いても良い。本反応は、反応温度0ないし120℃、好ましくは40ないし70℃で、約10分ないし6時間、好ましくは1時間ないし3時間反応させることにより行われる。

【0102】一般式 (IX-3) で  $\text{R}^{13'}$  が環状基で置換された水酸基の化合物は、化合物 (IV) から公知の方法、例えばD. Primらの論文 (Synth. Commun., 25巻、2449頁、1995年) に記載の方法、またはそれに準ずる方法により製造されるが、化合物 (IX) を一般的な酸加水分解反応 (例えば、溶媒としてアルコール類あるいはアミド類と水との混合系を用い、前記と同様の酸を化合物 (IX) 1モルに対して0.1モルないし10モル用いて、反応温度0ないし120℃で10分ないし6時間反応させる) に供して製造しても良い。また、一般式 (IX-3) における  $\text{R}^{13'}$  として「置換されていてもよいアミノ基」を用いることにより、化合物 (IX-3) の製造の際に腐蝕性が問題とされる三フッ化ホウ素エーテル錯体等の化合物を用いることなく目的化合物を工業的に有利に製造することができる。

## 【0103】 [K法]

## 【化29】



一般式 (I) で  $\text{R}^1$  が置換されていてもよいチオールである化合物 (I-12) は次のようにして化合物 (I-13) に導かれる。まず、化合物 (I-12) を酸化反応に供して化合物 (I-13) とする。酸化剤としては、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、過ギ酸、トリフルオロ過酢酸などの過酸、ジオキシランなどの過酸化剤、金属触媒存在下での過酸化水素、オキシソ (商品名) などを用いることができ、化合物 (I-12) 1モルに対して2ないし10モル用いられる。過酢酸などで酸化する際には、反応を促進させるために塩酸や硫酸などの酸を、化合物 (I-12) 1モルに対して1ないし10モル、好ましくは2ないし5モル加えることが望ましい。この反応に用いる溶媒としては、該反応を阻害しないものであれば何れでも良く、例えば炭化水素類 (例、n-ヘキサン、N-ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類 (例、ジク

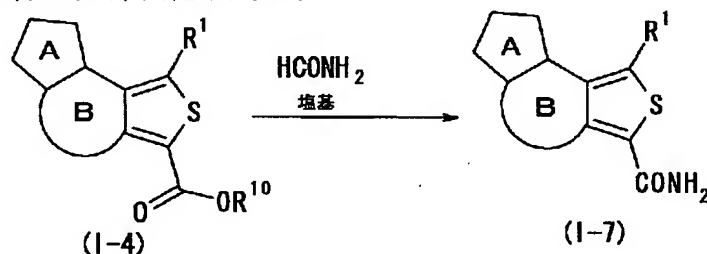
40 ロロメタン等)、エーテル類 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アルコール類 (例、メタノール、エタノール、プロパノール等の  $\text{C}_{1-3}$  アルコール)、アミド類 (例、N,N-ジメチルホルムアミド等のN,N-ジ  $\text{C}_{1-3}$  アルキルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等)、エステル類 (例、酢酸エチル、酢酸メチル等)、ニトリル類 (例、アセトニトリル等)、スルホキシド類 (例、ジメチルスルホキシド等)、ケトン類 (アセトン、2-ブタノン、4-メチル-2-ペンタノン、シクロヘキノン等)、カルボン酸類 (例、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等) などの単独、あるいは二種以上の混合系が挙げられる。本反応における温度や時間は用いる酸化剤によって異なり、例えば過酢酸にて実施する場合は、反応温

度0ないし100℃、好ましくは30ないし60℃で、1ないし24時間、好ましくは2ないし5時間反応させることにより行われる。以上のようにして得られる化合物(1-13)を置換反応に供して化合物(1-14)を製造する。本反応では、化合物(1-13)1モルに対してR'-OHを1ないし2モル、好ましくは1ないし1.5モル用いる。なお、R'-O-HのR'-O部分は、R<sup>1</sup>の置換されていてもよい水酸基に相当する。本反応で用いる塩基として、[H法]に記した塩基が挙げられるが、中でもナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどが好ましく、化合物(1-13)1モルに対して1ないし3モル、好ましくは1ないし2モル用いられる。この反応に用いる溶媒としては、該反応を阻害しないものであれば何れでも良く、例えば炭化水素類(例、n-ヘキサン、N-ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン等)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセト

セトアミド、N-メチルピロリドン等)、エステル類(例、酢酸エチル、酢酸メチル等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、ケトン類(アセトン、2-ブタノン、4-メチル-2-ペンタノン、シクロヘキノン等)などが挙げられ、中でも炭化水素類(例、n-ヘキサン、N-ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等)、エステル類(例、酢酸エチル、酢酸メチル等)、ケトン類(アセトン、2-ブタノン、4-メチル-2-ペンタノン、シクロヘキノン等)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)が好ましい。これらの溶媒は、単独あるいは二種以上の混合系として用いられる。本反応は、反応温度20ないし120℃、好ましくは70ないし100℃で、1ないし24時間、好ましくは2ないし6時間反応させることにより行われる。

【0104】[L法]

【化30】



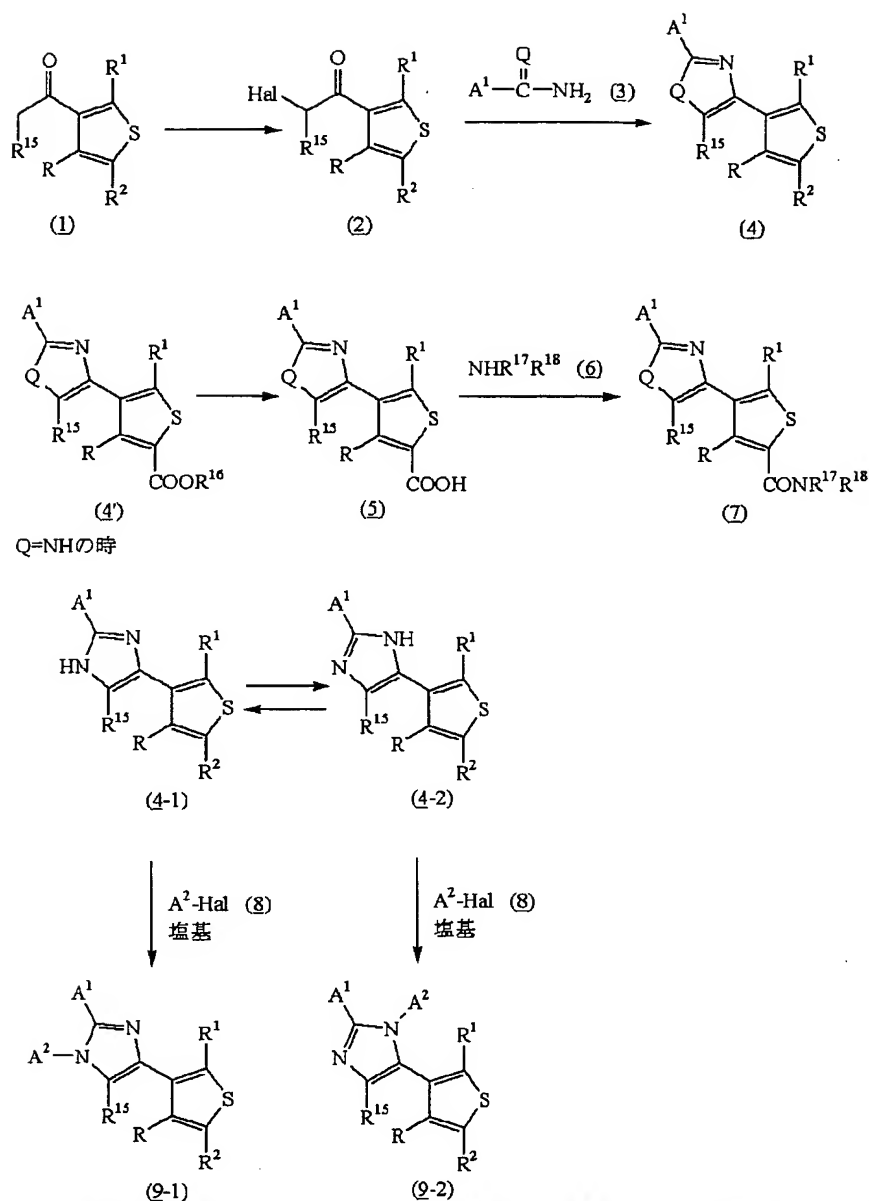
R<sup>10</sup> がカルボキシ基の保護基を示す化合物(1-4)は、塩基の存在下ホルムアミドと反応させることにより、一行程で化合物(1-7)に導くことができる。ホルムアミドは通常溶媒を兼ねて用い、化合物(1-4)1グラム当たり1ないし30ミリリットル、好ましくは2ないし10ミリリットル用いる。本反応で用いる塩基として、[H法]に記した塩基が挙げられるが、中でもナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどが好ましく、化合物(1-4)1モルに対して1ないし10モル、好ましくは1ないし5モル用いられる。本反応で溶媒を用いる場合、該反応を阻害しないものであれば何れでも良いが、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノ

ール等のC<sub>1-3</sub>アルコール)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ホルムアミド等)などが好ましい。本反応は、反応温度20ないし120℃、好ましくは70ないし100℃で、1ないし12時間、好ましくは1ないし3時間反応させることにより行われる。

【0105】化合物(1a)が、Rがチオフェン環および環Aの環構成炭素原子とともに置換されていてもよい炭化水素環または複素環を形成していない化合物である場合、化合物(1a)またはその塩は例えば以下に示すA'法~L'法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

[A'法]

【化31】



〔式中、R<sup>16</sup>はRに対応する置換されていてもよい炭化水素残基を示し、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、各々、水素原子またはR<sup>1</sup>で例示したと同様なそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基またはアミノ基を示し、A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>は、各々、水素原子またはR<sup>1</sup>で例示したと同様な置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基を示し、Halはハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）を示し、Qは硫黄原子、酸素原子またはNH基を示す。R<sup>15</sup>は、水素原子またはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アシル基、スルホニル基もしくはアミノ基を示す。その他の記号は、上記と同意義を有する。〕

本法では、まず化合物(1)を自体公知の方法によりハロゲン化して化合物(2)とした後、化合物(3)のアミド、チオアミドあるいはアミジンとの反応により化合

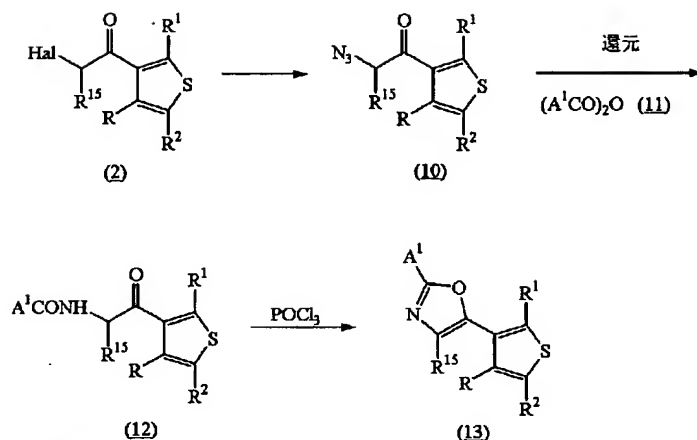
物(4)を製造する。化合物(2)と化合物(3)との反応は、適宜の溶媒中塩基の存在下または非存在下に行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、酢酸エチルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸

化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアルカリ金属塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどのアルカリ金属水素リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、*N,N*-ジメチルアニリンなどのアミン類などの塩基が適宜選択して用いられ、これら塩基の使用量は化合物(2)に対し約1~約5モル当量が好ましく、アミド、チオアミドあるいはアミジン(3)の使用量は化合物(2)に対し約1~約5モル当量が好ましい。本反応は通常約0℃~約+180℃、好ましくは約+30℃~約+120℃で、約30分間~約50時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(4)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。R<sup>2</sup>が-COOR<sup>16</sup>である化合物(4)〔すなわち、化合物(4')〕を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことにより対応するカルボン酸(5)を製造することができ、また、化合物(5)を自体公知のアミド化反応〔化合物(6)との反応〕に付すことにより化合物(7)を製造することができる。該アミド化反応は、例えば化合物(5)とオキサリルクロリド、塩化チオニルなどのハロゲン化剤で酸ハライドに導いたのち、化合物(6)と反応させることによって行うことができる。化合物(5)とハロゲン化剤との反応は通常溶媒中で行われ、該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類などが挙げられる。反応促進剤として例えばピリジン、*N,N*-ジメチルホルムアミドなどを用いてもよい。本反応は通常約0℃~約+120℃で、約30分間~約24時間かけて行われる。ハロゲン化剤の使用量は化合物(5)に対して約1~2モル当量が好ましい。得られた酸ハライドは通常の分離精製手段によって分離した後化合物(6)との反応に付してもよく、また分離せずに該酸ハライドを含む反応混合物を化合物(6)との反応に付すこともできる。酸ハライドと化合物(6)との反応は通常溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチ

ル、*N,N*-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。また、過剰量の化合物(6)を溶媒として用いて反応を行うこともできる。本反応は塩基の存在下または非存在下で行うことができ、該塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、*N,N*-ジメチルアニリンなどの有機塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基などが挙げられる。化合物(6)の使用量は酸ハライドに対して約1~2モル当量が好ましいが、過剰量の化合物(6)を溶媒として用いることができる。本反応は通常約0℃~約+120℃で、約30分間~約24時間かけて行われる。化合物(4)のうち、QがNH基である化合物は、化合物(4-1)と化合物(4-2)のように異性化し得るが、これらを化合物(8)のハロゲン化炭化水素との反応に付すことにより化合物(9-1)および(9-2)を製造する。本反応は、適宜の溶媒中塩基の存在下または非存在下で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアルカリ金属塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどのアルカリ金属水素リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン、*N,N*-ジメチルアニリンなどのアミン類などの塩基が適宜選択して用いられ、これら塩基の使用量は化合物(4)に対し約1~約5モル当量が好ましく、ハロゲン化炭化水素(8)の使用量は化合物(4)に対し約1~約5モル当量が好ましい。本反応は通常約0℃~約+180℃、好ましくは約+30℃~約+120℃で、約30分間~約50時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(9-1)および(9-2)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどによりそれぞれ単離精製することができる。

【0106】〔B'法〕

【化32】



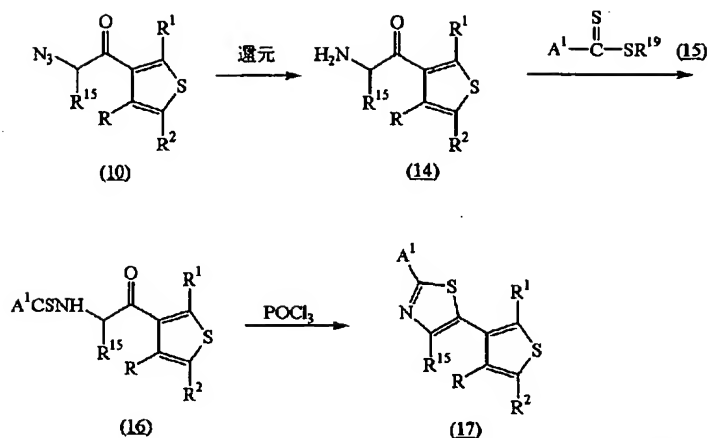
(式中の各記号は、上記と同意義を有する。)

本法では、上記の化合物(2)を自公知の方法によりアジド化して化合物(10)とした後、カルボン酸無水物(11)(例、無水酢酸、プロピオン酸無水物、酪酸無水物、イソ酪酸無水物など)の存在下に還元することにより化合物(12)を製造する。該還元反応としては、遷移金属触媒(例、パラジウム、白金、ロジウムなど)と水素とを用いる接触還元が好ましく、またこの反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチルのほか、酸無水物(11)に対応するカルボン酸(例、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸など)あるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。反応温度は通常約-20℃~約+150℃、特に約0℃~約+100℃が好適であり、反応時間は約1時間~約24時間である。このようにして得られる化合物(12)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。化合物(12)を、適宜の溶媒中または無溶媒で、オキシ塩化リンとの反応に付すことにより、化合物(13)を製造する。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジク

ロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。オキシ塩化リンの使用量は、化合物(12)に対し約1~約5モル当量が好ましい。反応温度は通常約0℃~約+150℃、好ましくは約+30℃~約+120℃であり、反応時間は約1時間~約24時間である。このようにして得られる化合物(13)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。R²が-COOR¹⁶である化合物(13)を自公知の酸またはアルカリ加水分解に付すことによってR²が-COOHである化合物(13)を製造することができ、また、R²が-COOHである化合物(13)を自公知のアミド化反応[化合物(6)との反応]に付すことによってR²が-CONR¹⁷R¹⁸である化合物(13)を製造することもできる。本反応は、化合物(4')から化合物(5)を導く反応、化合物(5)から化合物(7)を導く反応と同様な条件下で行うことができる。

【0107】[C'法]

【化33】



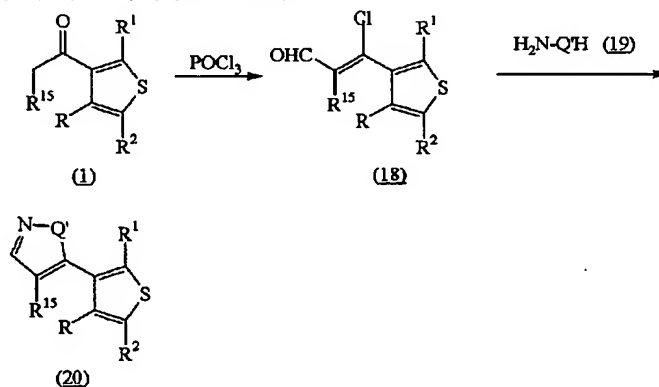
(式中、 $\text{R}^{19}$  はメチル基またはエチル基を示す。その他の記号は、上記と同意義を有する。)

本法では、上記の化合物(10)を還元することにより化合物(14)を製造する。該還元反応としては、遷移金属触媒(例、パラジウム、白金、ロジウムなど)と水素とを用いる接触還元が好ましく、またこの反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。反応温度は通常約 $-20^{\circ}\text{C}$ ~約 $+150^{\circ}\text{C}$ 、特に約 $0^{\circ}\text{C}$ ~約 $+100^{\circ}\text{C}$ が好適であり、反応時間は約1時間~約24時間である。このようにして得られる化合物(14)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。化合物(14)を、適宜の溶媒中または無溶媒で、一般式(15)で表されるジチオエステルとの反応に付すことにより、化合物(16)を製造する。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタ

ンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。ジチオエステル(15)の使用量は、化合物(14)に対し約1~約5モル当量が好ましい。反応温度は通常約 $0^{\circ}\text{C}$ ~約 $+150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $+30^{\circ}\text{C}$ ~約 $+120^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は約1時間~約24時間である。このようにして得られる化合物(16)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。化合物(16)を、B'法と同様にオキシ塩化リンと反応させることにより、化合物(17)を製造する。 $\text{R}^2$ が $-\text{COOR}^{16}$ である化合物(17)を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことによって $\text{R}^2$ が $-\text{COOH}$ である化合物(17)を製造することができ、また、 $\text{R}^2$ が $-\text{COOH}$ である化合物(17)を自体公知のアミド化反応〔化合物(6)との反応〕に付すことによって $\text{R}^2$ が $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$ である化合物(17)を製造することもできる。本反応は、化合物(4')から化合物(5)を導く反応、化合物(5)から化合物(7)を導く反応と同様な条件下で行うことができる。

【0108】[D'法]

【化34】



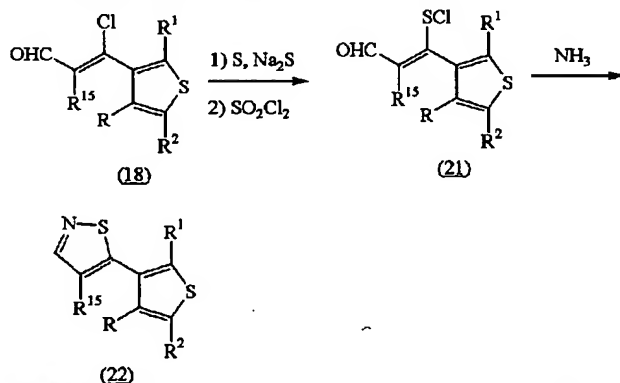
(式中、Q'は酸素原子またはNA<sup>1</sup>を示す。その他の記号は、上記と同意義を有する。)

本法では、上記の化合物(1)をN,N-ジメチルホルムアミドの存在下、オキシ塩化リンとの反応に付すことにより化合物(18)を製造する。溶媒として例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類あるいはこれらの混合溶媒を用いてもよい。N,N-ジメチルホルムアミドおよびオキシ塩化リンの使用量は、化合物(1)に対し約1〜約5モル当量が好ましい。反応温度は通常約−20℃〜約+180℃、特に約0℃〜約+120℃が好適であり、反応時間は約1時間〜約24時間である。このようにして得られる化合物(18)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。化合物(18)と、化合物(19)のヒドロキシルアミン誘導体あるいはヒドラジン誘導体との反応により、化合物(20)を製造する。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で塩基の存在下に有利に行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなど

のアルカリ土類金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアルカリ金属塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどのアルカリ金属リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどのアミン類などの塩基が適宜選択して用いられ、これら塩基の使用量は化合物(18)に対し約1〜約5モル当量が好ましく、ヒドロキシルアミンあるいはヒドラジン(19)の使用量は化合物(18)に対し約1〜約5モル当量が好ましい。本反応は通常約0℃〜約+180℃、好ましくは約+30℃〜約+120℃で、約30分間〜約50時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(20)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどによりそれぞれ単離精製することができる。R<sup>2</sup>が−COOR<sup>16</sup>である化合物(20)を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことによってR<sup>2</sup>が−COOHである化合物(20)を製造することができ、また、R<sup>2</sup>が−COOHである化合物(20)を自体公知のアミド化反応〔化合物(6)との反応〕に付すことによってR<sup>2</sup>が−CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>である化合物(20)を製造することもできる。本反応は、化合物(4')から化合物(5)を導く反応、化合物(5)から化合物(7)を導く反応と同様な条件下で行うことができる。

【0109】[E'法]

【化35】



(式中の各記号は、上記と同意義を有する。)

本法では、上記の化合物(18)を、適宜の溶媒中、硫黄および硫化ナトリウムとの反応に付し、次いで塩化スルフルルで処理することにより化合物(21)を製造する。該溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イ

ソプロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。硫黄および硫化ナトリウムの使用量は、化合物(18)に対しそれぞれ約1〜約3モル当量が好ましい。反応温度は通常約0℃〜約+180℃、特に約+30℃〜約+

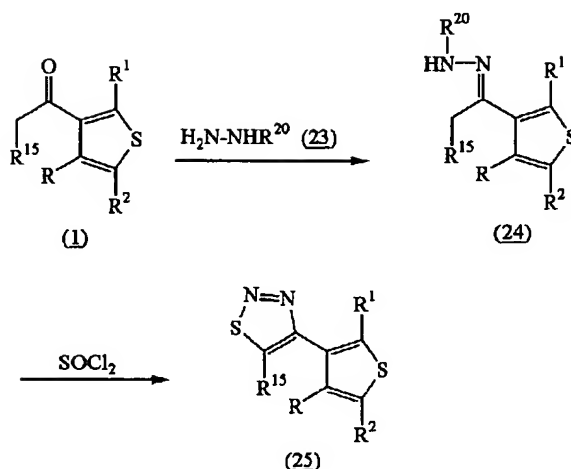


120℃が好適であり、反応時間は約1時間～約24時間である。このようにして得られる中間体の塩化スルフィリル処理は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類あるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。塩化スルフィリルの使用量は、化合物(18)に対し約1～約3モル当量が好ましい。反応温度は通常約-20℃～約+150℃、特に約0℃～約+100℃が好適であり、反応時間は約1時間～約24時間である。このようにして得られる化合物

(21)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。化合物(21)と大過剰のアンモニアとの反応により、化合物(22)を製造する。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類あるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。本反応は通常約-20℃～約+180℃、好ましくは約0℃～約+120℃で、約1時間～約50時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(22)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどによりそれぞれ単離精製することができる。R<sup>2</sup>が-COOR<sup>16</sup>である化合物(22)を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことによってR<sup>2</sup>が-COOHである化合物(22)を製造することができ、また、R<sup>2</sup>が-COOHである化合物(22)を自体公知のアミド化反応[化合物(6)との反応]に付すことによってR<sup>2</sup>が-CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>である化合物(22)を製造することもできる。本反応は、化合物(4')から化合物(5)を導く反応、化合物(5)から化合物(7)を導く反応と同様な条件下で行うことができる。

【0110】[F'法]

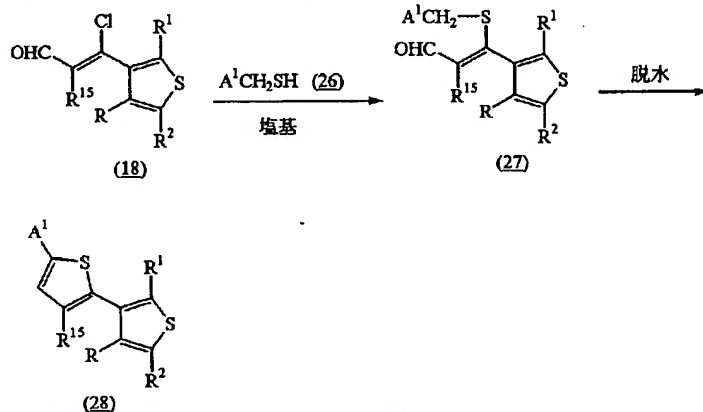
【化36】



(式中、R<sup>20</sup>はエトキシカルボニル基またはp-トルエンスルホニル基を示す。その他の記号は、上記と同意義を有する。)

本法では、上記の化合物(1)を、適宜の溶媒中、化合物(23)のカルバジン酸エチルあるいはp-トルエンスルホニルヒドラジドとの反応に付し、化合物(24)を製造する。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、酢酸エチルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。カルバジン酸エチルあるいはp-トルエンスルホニルヒドラジド(23)の使用量は、化合物(1)に対しそれぞれ約1～約2モル当量が好ましい。反応温度は通常約0℃～約+180℃、特に約+30℃～約+120℃が好適であり、反応時間は約1時間～約24時間である。このようにして得られる化合物(24)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。化合物(24)を塩化チオニルで処理することにより、化合物(25)を製造する。本反応は、適宜の溶媒中または無溶媒で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類あるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。本反応は通常約-20℃～約+180℃、好ましくは約0℃～約+120℃で、約1時間～約50時

間かけて行われる。このようにして得られる化合物(25)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどによりそれぞれ単離精製することができる。R<sup>2</sup>が-COOR<sup>16</sup>である化合物(25)を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことによってR<sup>2</sup>が-COOHである化合物(25)を製造することができ、また、R<sup>2</sup>が-COOHである化合物(25)を自体公知



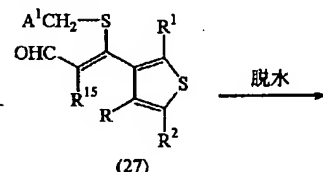
(式中の各記号は、上記と同意義を有する。)

本法では、上記の化合物(18)を、適宜の溶媒中、塩基の存在下に、化合物(26)のチオールとの反応に付し、化合物(27)を製造する。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、酢酸エチルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアルカリ金属塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどのアルカリ金属水素リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどのアミン類などの塩基が適宜選択して用いられ、これら塩基の使用量は化合物(18)に対し約1~約5モル当量が好ましく、チオール(26)の使用量は化合物(18)に対し約1~約3モル当量が好ましい。本反応は通常約0℃~約+180℃、好ましくは約+30℃~約+120℃で、約1時間~約50時

のアミド化反応[化合物(6)との反応]に付すことによってR<sup>2</sup>が-CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>である化合物(25)を製造することもできる。本反応は、化合物(4')から化合物(5)を導く反応、化合物(5)から化合物(7)を導く反応と同様な条件下で行うことができる。

【0111】[G'法]

【化37】



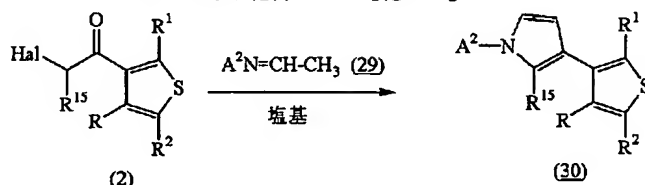
間かけて行われる。このようにして得られる化合物(27)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。上記の反応中、部分的に化合物(28)を生成する場合もあるが、通常は化合物(27)をアルドール型の脱水縮合反応に付して化合物(28)を製造する。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、アセトニトリル、酢酸エチルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該脱水反応剤としては、例えば無水酢酸、プロピオン酸無水物、酪酸無水物、イソ酪酸無水物などの低級カルボン酸無水物類、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸類、アミン類(ピロリジン、ピペリジンなど)とカルボン酸類(酢酸、安息香酸など)との混合物などが適宜選択して用いられる。脱水反応剤の使用量は、化合物(27)に対し触媒量ないし大過剰で、反応温度は通常約0℃~約+180℃、特に約+30℃~約+120℃が好適であり、反応時間は約1時間~約50時間である。このようにして得られる化合物(28)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどによりそれぞれ単離精製することができる。

R<sup>2</sup> が-COOR<sup>16</sup> である化合物 (28) を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことによってR<sup>2</sup> が-COOHである化合物 (28) を製造することができ、また、R<sup>2</sup> が-COOHである化合物 (28) を自体公知のアミド化反応〔化合物 (6) との反応〕に付すことによってR<sup>2</sup> が-CONR<sup>17</sup> R<sup>18</sup> である化合

物 (28) を製造することもできる。本反応は、化合物 (4') から化合物 (5) を導く反応、化合物 (5) から化合物 (7) を導く反応と同様な条件下で行うことができる。

【0112】 [H' 法]

【化38】



(式中の各記号は、上記と同意義を有する。)

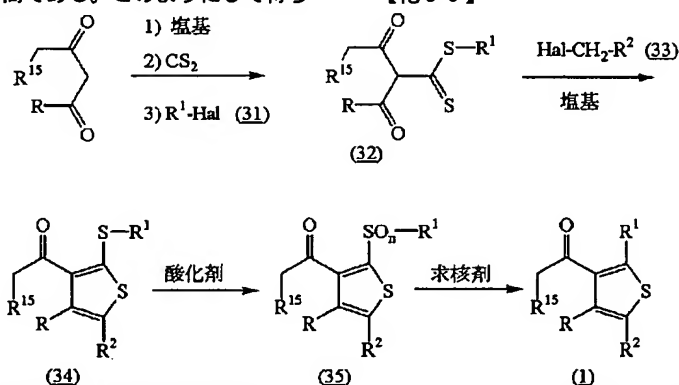
本法では、上記の化合物 (2) を、適宜の溶媒中、塩基の存在下に、化合物 (29) のイミンとの反応に付し、化合物 (30) を製造する。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類あるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、例えばリチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基が適宜選択して用いられ、これら塩基の使用量は化合物 (2) に対し約1~約2モル当量が好ましく、イミン (29) の使用量は化合物 (2) に対し約1~約2モル当量が好ましい。本反応は、まずイミン (29) を塩基で処理した後、化合物 (2) を加えることにより有利に行われる。反応温度は通常約-80℃~約+100℃、好ましくは約-80℃~約+30℃で、反応時間は約30分間~約24時間である。このようにして得ら

れる化合物 (30) は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。R<sup>2</sup> が-COOR<sup>16</sup> である化合物 (30) を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことによってR<sup>2</sup> が-COOHである化合物 (30) を製造することができ、また、R<sup>2</sup> が-COOHである化合物 (30) を自体公知のアミド化反応〔化合物 (6) との反応〕に付すことによってR<sup>2</sup> が-CONR<sup>17</sup> R<sup>18</sup> である化合物 (30) を製造することもできる。本反応は、化合物 (4') から化合物 (5) を導く反応、化合物 (5) から化合物 (7) を導く反応と同様な条件下で行うことができる。

【0113】例えば、化合物 (1a) は、次の1' 法に従っても製造できる。

[1' 法]

【化39】



(式中、nは1または2を示し、その他の各記号は、上記と同意義を有する。)

本法では、まず1, 3-ジケトンに塩基、二硫化炭素およびハロゲン化炭化水素 (31) の順で処理して、化合物 (32) のジチオエステルを製造する。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシ

ド、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアルカリ金属塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどのアルカリ金属水素リ

ン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどのアミン類などの塩基が適宜選択して用いられる。これら塩基の使用量は1,3-ジケトンに対し約1~約2モル当量が好ましく、二硫化炭素の使用量は1,3-ジケトンに対し約1~約2モル当量が好ましく、ハロゲン化炭化水素(3.1)の使用量は1,3-ジケトンに対し約1~約2モル当量、特に約1モル当量が好ましい。本反応は通常約-80℃~約+150℃、好ましくは約-20℃~約+100℃で、約1時間~約24時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(3.2)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。化合物(3.2)を、適宜の溶媒中、塩基の存在下に一般式(3.3)で表されるハロゲン化炭化水素との反応に付すことにより、化合物(3.4)を製造する。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、酢酸エチルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアルカリ金属塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどのアルカリ金属水素リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどのアミン類などの塩基が適宜選択して用いられ、これら塩基の使用量は化合物(3.2)に対し約1~約10モル当量、特に約1~約5モル当量が好ましく、ハロゲン化炭化水素(3.3)の使用量は化合物(3.2)に対し約1~約2モル当量が好ましい。反応温度は通常約0℃~約+180℃、好ましくは約+30℃~約+120℃であり、反応時間は約1時間~約24時間である。このようにして得られる化合物(1)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができ

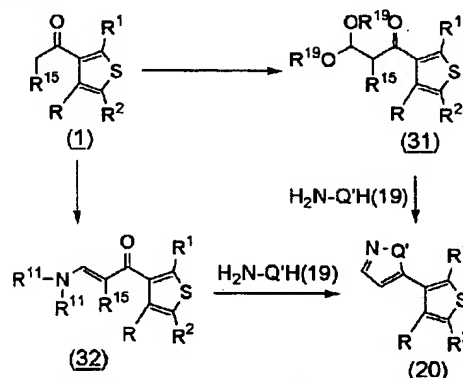
る。化合物(3.4)を酸化反応に付すことにより、化合物(3.5)を製造する。本反応に用いる酸化剤としては、過酢酸、過トリフルオロ酢酸、m-クロロ安息香酸等の過酸類、過マンガン酸カリウム、酸化クロム等の酸化金属、過酸化水素等が用いられる。本反応では、化合物(3.4)に対して酸化剤を1ないし10モル当量、好ましくは1ないし3モル当量用いる。この反応に用いる溶媒としては、該反応を阻害しないものであれば何れでも良く、例えばn-ヘキサン、N-ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、アセトン、2-ブタノン、4-メチル-2-ペンタノン、シクロヘキノン等のケトン類などが挙げられ、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が好ましい。これらの溶媒は、単独あるいは二種以上の混合系として用いられる。本反応は、反応温度0℃ないし120℃、好ましくは20℃ないし80℃で、1ないし24時間、好ましくは2ないし6時間反応させることにより行われる。このようにして得られる化合物(3.5)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0114】次に、化合物(3.5)を種々の求核試剤との反応に付すことにより、化合物(1)を製造する。該求核試剤としては、例えば、金属フェノレート、金属アルコレート、グリニャール試薬、アルキル金属試薬、アリール金属試薬、チオアルコレート、アミンなどが用いられる。また、本反応においては、場合によっては塩基を添加したほうが好ましい。使用する塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、フッ化セシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のアルカリ金属塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等の金属水素リン酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等のアミン類が挙げられる。求核試剤の使用量は、化合物(3.5)に対し、好ましくは約1~約5モル当量である。塩基を用いる場合の使用量は、化合物(3.5)に対し、好ましくは約1~約5モル当量である。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われ

る。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリドンなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約-70℃～約150℃、好ましくは約-20℃～約100℃である。反応時間は、通常、約0.5～約24時間である。このようにして得られる化合物(1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。R<sup>2</sup>が-COOR<sup>16</sup>である化合物(1)を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことによってR<sup>2</sup>が-COOHである化合物(1)を製造することができ、また、R<sup>2</sup>が-COOHである化合物(1)を自体公知のアミド化反応[化合物(6)との反応]に付すことによってR<sup>2</sup>が-CONR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>である化合物(1)を製造することもできる。

【0115】[J'法]化合物(20)は以下の方法によっても合成できる。

【化40】



[式中、R<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>は、各々、水素原子またはR<sup>1</sup>で例示したと同様なそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環基を示し、その他の各記号は、上記と同意義を有する。]

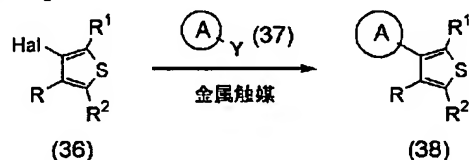
本法では、上記の化合物(1)を塩基の存在下、オルト40 蠟酸トリアルキルおよび三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体との反応に付すことにより化合物(31)を製造する。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が用いられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭素類が好ましい。オルト蠟酸トリアルキル、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体および塩基の使用量は、化合物(1)に対し約1～約10モル当量が好ましい。反応温度は通常約-70℃～約60℃、特に-50℃～30℃が好適であり、反応時間は約

1時間～約24時間である。このようにして得られる化合物(31)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。化合物(1)をN, N-ジメチルホルムアミドジアルキルアセタールまたはトリスジアルキルアミノメタンと反応することにより、化合物(32)を製造する。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中または無溶媒で行われる。該溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類が好ましい。このようにして得た化合物(31)および化合物(32)を化合物(19)のヒドロキシルアミン誘導体またはヒドラジン誘導体と反応することにより、化合物(20)を製造する。また、本反応系に酸を添加することにより反応が促進されることがある。用いる酸としては、上記の無機酸や有機酸が用いられる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類が好ましい。酸の使用量は、化合物(1)に対し約0.1～約10モル当量が好ましい。反応温度は通常約0℃～約120℃、特に50℃～100℃が好適であり、反応時間は約1時間～約24時間である。このようにして得られる化合物(20)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0116】化合物(1a)は以下に示す方法によっても、合成できる。

[K'法]

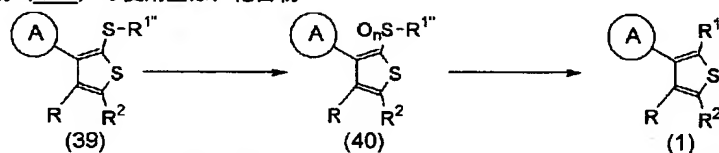
【化41】



[式中の記号は、上記と同意義を有する。Yはボロン酸、ボロン酸エステル、亜鉛ハライド、銅ハライド、トリアルキルスズまたはトリフレートを示す。]

本法の原料化合物(36)は文献[W02000047578、E P 676395、及びモナッシュエフト フュール ケミッシ (Monatshefte für Chemie)、120巻、65頁(1987年)]公知の化合物をそのまま利用するか、それらに記載の方法またはそれらに準ずる方法により製造できる。化合物(36)を金属触媒の存在下に、5～7員環にY(ボロン酸、ボロン酸エステル、またはトリフレート)が結合した化合物(37)を反応させることにより、化合物(3

8)を製造する。本反応で使用する金属触媒としては、一般にアリアルカップリングで用いられる金属触媒が挙げられる。例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロパラジウム(II)、ジアセトキシパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)、ジクロロニッケル(II)、ジアセトキシニッケル(II)、第一塩化銅、第二塩化銅等が用いられる。場合によっては、さらにホスフィン(例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等)を添加するのが好ましい。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中または無溶媒で行われる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類が好ましい。化合物(37)の使用量は、化合物



[式中、 $R^{1'}$  は置換されていてもよい炭化水素残基を示し、その他の各記号は、上記と同意義を有する。]すなわち、化合物(34)からA'法からK'法により製造可能な化合物(39)のスルファニル基を酸化条件に付すことにより、スルフィニル化合物またはスルホニル化合物(40)を製造する。本酸化反応に使用される酸化剤としては、過酸化水素、過酢酸、m-クロロ過安息香酸、過トリフルオロ酢酸、過マンガン酸カリウム、酸化クロム等が使用される。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中または無溶媒で行われる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭素類が好ましい。酸化剤の使用量は、化合物(39)に対し約1~約10モル当量が好ましい。反応温度は通常約0℃~約100℃、特に0℃~50℃が好適であり、反応時間は約1時間~約24時間である。このようにして得られる化合物(40)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。次に、化合物(40)に対し必要に応じて塩基の存在下に求核剤を反応させることにより、化合物(1)を製造する。求核剤としては、グリニャール試薬、有機リチウム試薬等の有機金属試薬、芳香族アルコール、脂肪族アルコール等のアルコール類、芳香族アミン、脂肪族アミン等のアミン類を用いることができる。塩基としては、上記の無機塩基および有機塩基を使用することができる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中または無溶媒で行われる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロ

(36)に対しそれぞれ約1~約5モル当量が好ましい。金属触媒の使用量は、化合物(36)に対しそれぞれ約0.1~約1モル当量が好ましい。反応温度は通常約-70℃~約150℃、特に20℃~80℃が好適であり、反応時間は約1時間~約24時間である。このようにして得られる化合物(38)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0117】また、化合物(1a)の $R^1$ の変換は以下の方法によっても行うことができる。

[L'法]一般式(1a)において、 $R^1$ が置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、またはアミノ基の化合物は以下の方法によって製造される。

【化42】

フラン、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類が好ましい。求核剤および塩基の使用量は、化合物(39)に対しそれぞれ約1~約10モル当量が好ましい。反応温度は通常約-70℃~約100℃、特に-20℃~50℃が好適であり、反応時間は約1時間~約24時間である。このようにして得られる化合物(1)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0118】上記製造法で用いられる、あるいは得られる全ての化合物は、特に明記がなくとも対応する塩を含むものとし、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、相互に変換することができる。

【0119】本発明で用いられる化合物またはその塩が不斉分子である場合は、通常の光学分割手段により、d体、l体に分離することができる。

【0120】本発明で用いられる化合物またはその塩は、例えば、溶媒抽出、減圧濃縮、結晶化、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの手段により、単離・精製することができる。

【0121】本発明で用いられる化合物またはその塩の製造において、得られる化合物またはその塩は、反応液のままあるいは十分に精製することなく、次の行程に用いても良い。

【0122】本発明において用いられる生体内分解性高

分子化合物における、「生体内分解性」とは、体内、すなわち皮下、筋肉内などの軟組織および骨などの硬組織など、とりわけ消化管以外の組織において体液によって、目的とする治療期間内に完全にまたは部分的に分解あるいは代謝される性質を有することを意味する。本発明において用いられる生体内分解性高分子化合物（好ましくは生体内分解性高分子重合体）における、「高分子化合物」とは、重量平均分子量は、通常、約3,000～約50,000、好ましくは約4,000～約40,000、さらに好ましくは約5,000～約30,000である。また、分散度（重量平均分子量/数平均分子量）が、通常約1.2～約4.0、さらに約1.5～3.5である高分子化合物が好ましい本発明において用いられる生体内分解性高分子化合物は、例えば、水に難溶または不溶で生体内分解型の高分子重合体である。本発明において用いられる生体内分解性高分子化合物としては、具体的には、例えば脂肪酸ポリエステル〔例、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸類（例、グリコール酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ吉草酸、2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸、2-ヒドロキシカブロン酸、2-ヒドロキシイソカブロン酸、2-ヒドロキシカプリル酸等）、ヒドロキシジカルボン酸類（例、リンゴ酸等）、ヒドロキシトリカルボン酸（例、クエン酸等）、乳酸カプロラクトン、バレロラクトン等の1種以上の重合体、共重合体、あるいはこれらの混合物〕；およびその誘導体（例、ポリ乳酸、ポリグリコール酸及びポリエチレングリコールのブロック重合体等）；ポリ- $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル；ポリ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸；ポリアルキレンオキサレート類（例、ポリトリメチレンオキサレート、ポリテトラメチレンオキサレート等）；ポリオルソエステル；ポリアミノ酸類（例、ポリ- $\gamma$ -ベンジル-L-グルタミン酸、ポリ-L-アラニン、ポリ- $\gamma$ -メチル-L-グルタミン酸等）；ヒアルロン酸エステル類；デキンステアレート；コラーゲン；ゼラチン；フィブリン；ヒドロキシアパタイト；ジオキサノン、カプロラクトン、リン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸あるいはリジン等の1種以上から合成され、遊離のカルボキシル基を有する重合体、共重合体、またはこれらの混合物；等が用いられる。また、本発明の生体内分解性高分子として、ザ・ドラッグ・デリバリー・カンパニーズ・レポート・2000〔(The drug delivery companies report 2000), (Pharmaventures Ltd., Magdalen Centre, Oxford Science Park Oxford, OX4 4GA, UK 発行)〕に記載された合成高分子 (Synthetic polymers) を用いることもできる。これらの生体内分解性高分子化合物は1種でもよく、また2種以上の共重合体、あるいは単なる混合物でもよい。重合の形式はランダム、ブロック、グラフトの何れでもよい。生体内分解性高分子化合物の好ましい例は、例えば脂肪族ポリエステル等である。特に、例え

ば $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸類の1種以上から合成された重合体、共重合体が生体内分解性および生体適合性の観点から好ましく、具体的には乳酸、グリコール酸、2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ吉草酸等の1種以上から合成された共重合体、またはこれらの混合物が使用される。本発明における生体内分解性高分子化合物は、自体公知の方法、例えば特開昭61-28521号公報に記載の方法またはそれに準じた方法により製造される。前記 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸類はD-体、L-体、およびD、L-体のいずれでもよいが、D、L-体が好ましい。前記 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸類の単一重合体の例としては乳酸、グリコール酸、2-ヒドロキシ酪酸等の単一重合体が挙げられ、該 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸類としては乳酸が好ましい。 $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸類の共重合体の例としてはグリコール酸と他の $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸類との共重合体が挙げられ、例えば $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸類としては乳酸、2-ヒドロキシ酪酸等が好ましい。具体的には、例えば乳酸-グリコール酸共重合体、2-ヒドロキシ酪酸-グリコール酸共重合体等、好ましくは乳酸-グリコール酸共重合体等が用いられる。生体内分解性高分子化合物として乳酸-グリコール酸共重合体を用いる場合、その組成比（モル%）は100/0～40/60が好ましく、100/0～50/50が特に好ましい。上記の乳酸-グリコール酸共重合体の重量平均分子量は、通常、約3,000～約50,000、好ましくは約4,000～約40,000、さらに好ましくは約5,000～約30,000である。また、分散度（重量平均分子量/数平均分子量）は、通常約1.2～約4.0が好ましく、さらに約1.5～3.5が好ましい。

【0123】本明細書における重量平均分子量、数平均分子量および分散度とは、重量平均分子量が1,110,000、707,000、354,000、189,000、156,000、98,900、66,437、37,200、17,100、9,830、5,870、2,500、1,303、500の14種類のポリスチレンを基準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) で測定したポリスチレン換算の分子量および算出した分散度をいう。測定には、GPCカラムKF804L×2（昭和電工製）を使用し、移動相としてクロロホルムを用いた。また、生体内分解性ポリマーをアセトン-メタノール混合溶媒に溶解し、フェノールフタレインを指示薬としてこの溶液をアルコール性水酸化カリウム溶液でカルボキシル基を滴定して末端基定量による数平均分子量を算出した。以下これを末端基定量による数平均分子量と表記する。末端基定量による数平均分子量が絶対値であるのに対してGPC測定による数平均分子量は、分析または解析条件（例えば、移動相の種類、カラムの種類、基準物質、スライス幅の選択、ベースラインの選択等）によって変動する相



対値であるため、一義的な数値化は困難であるが、例えば、乳酸とグリコール酸から無触媒脱水重縮合法で合成され、末端に遊離のカルボキシル基を有する重合体では、GPC測定による数平均分子量と末端基定量による数平均分子量とがほぼ一致する。この乳酸-グリコール酸共重合体の場合にほぼ一致するとは、末端基定量による数平均分子量がGPC測定による数平均分子量の約0.2~約1.5倍の範囲内であることをいい、好ましくは約0.3~約1.2倍の範囲内であることをいう。

【0124】乳酸-グリコール酸共重合体は、例えば、乳酸とグリコール酸からの無触媒脱水重縮合（特開昭61-28521号）あるいはラクタイドとグリコライド等の環状体からの触媒を用いた開環重合（Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering Part A: Materials, Volume 2, Marcel Dekker, Inc., 1995年）で製造できる。開環重合で合成される重合体はカルボキシル基を有さない重合体であるが、該重合体を化学的に処理して末端を遊離のカルボキシル基にした重合体（ジャーナル オブ コントロールド リリース（J. Controlled Release）、41巻、249-257頁、1996年）を用いることもできる。上記の末端に遊離のカルボキシル基を有する乳酸-グリコール酸共重合体は公知の製造法（例えば、無触媒脱水重縮合法、特開昭61-28521号公報参照）で問題なく製造でき、さらには末端に特定されない遊離のカルボキシル基を有する重合体は公知の製造法（例えば、WO94/15587号公報参照）で製造できる。また、開環重合後の化学的処理によって末端を遊離のカルボキシル基にした乳酸-グリコール酸共重合体は、例えばベーリンガーインゲルハイム（Boehringer Ingelheim KG）から市販されているものを用いてもよい。これらの生体内分解性高分子化合物は単独で使用しても、2種類以上を混合して使用してもよい。

【0125】本発明の医薬組成物の形態は特に限定されないが、例えば、長期にわたってその効果を持続させる徐放剤が挙げられる。該徐放性製剤の形態は特に限定されないが、経口投与製剤が好ましく、経皮投与剤、経粘膜剤、埋め込み剤、マイクロカプセル注射剤などが考えられるが、徐放期間が長く、また、患者への負担が少ないマイクロカプセルを用いた注射投与製剤が好ましい。

【0126】本発明の医薬組成物の好ましい製造法としては、化合物（1）またはその塩および生体内分解性高分子化合物を含有する液から溶媒を除去する方法などが挙げられる。化合物（1）またはその塩を含有する液は懸濁液でもよい。本発明の医薬組成物において、徐放性製剤、とりわけマイクロカプセル（以下マイクロスフィアと称することもある）の製造法について、以下に例示する。

（1）水中乾燥法

生体内分解性高分子化合物の有機溶媒溶液に、化合物（1）またはその塩を加え、有機溶媒溶液を作る。このとき、化合物（1）またはその塩は生体内分解性高分子化合物の有機溶媒溶液に全部または一部が溶解せず、分散していてもよく、ホモジナイザーあるいは超音波等の公知の方法でより微細に短時間に分散させることが好ましい。また、薬物の溶解度により、水を有機溶媒中に加えてもよい。該有機溶媒としては、例えば、ハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等）、脂肪酸エステル（例、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、アルコール類（例えば、エタノール、メタノール等）、アセトニトリル、低級脂肪酸（例えば、酢酸、プロピオン酸等）などが用いられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、ハロゲン化炭化水素としてはジクロロメタンが、アルコールとしてはエタノール、メタノールが、低級脂肪酸としては酢酸が好適である。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい（例えば、ハロゲン化炭化水素と低級脂肪酸（例えば、酢酸）との混合溶媒等）。

【0127】上記の有機溶媒溶液には添加剤を加えてもよい。該添加剤としては、例えば、薬物の安定性、溶解性を保つための可溶化剤として、酢酸、炭酸、シュウ酸、クエン酸、リン酸、塩酸、安息香酸、アスコルビン酸、酒石酸等、水酸化ナトリウム、アルギニン、リジン、アスパラギン酸およびそれらの塩等を添加してもよい。また、さらに薬物の安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウム、ポリエチレングリコール等のポリオール化合物等を、あるいは保存剤として、一般に用いられるパラオキシ安息香酸エステル類（例、メチルパラベン、プロピルパラベン等）、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサル、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等を添加してもよい。生体内分解性高分子化合物の有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性ポリマーの分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、一般的には約0.5~約70重量%、より好ましくは約1~約60重量%、特に好ましくは約2~約50重量%から選ばれる。

【0128】次いで、得られた化合物（1）またはその塩を含んだ生体内分解性高分子化合物の有機溶媒溶液を水相中に加え、O（油相）/W（水相）エマルションを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロカプセルを調製する。この際の水相体積は、一般的には油相体積の約1倍~約10,000倍、より好ましくは約5倍~約5,000倍、特に好ましくは約10倍~約2,000倍から選ばれる。上記の外水相中には乳化剤を加



えてもよい。該乳化剤は、一般に安定なO/Wエマルションを形成できるものであればいずれでもよい。具体的には、例えば、アニオン性界面活性剤（オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル〔ツイーン (Tween) 80、ツイーン (Tween) 60、アトラスパウダー社〕、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体〔HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ〕など）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチン、ヒアルロン酸などが用いられる。これらの中の1種類か、または2種類以上を組み合わせて使用してもよい。使用の際の濃度は、好ましくは約0.01~10重量%の範囲で、さらに好ましくは約0.05~約5重量%の範囲で用いられる。

【0129】上記の外水相中には浸透圧調節剤を加えてもよい。該浸透圧調節剤としては、水溶液とした場合に浸透圧を示すものであればよい。該浸透圧調節剤としては、例えば、多価アルコール類、一価アルコール類、単糖類、二糖類、オリゴ糖およびアミノ酸類またはそれらの誘導体などが挙げられる。上記の多価アルコール類としては、例えば、グリセリン等の二価アルコール類、アラビトール、キシリトール、アドニトール等の五価アルコール類、マンニトール、ソルビトール、ズルシトール等の六価アルコール類などが用いられる。なかでも、六価アルコール類が好ましく、特にマンニトールが好適である。上記の一価アルコール類としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどが挙げられ、このうちメタノールが好ましい。上記の単糖類としては、例えば、アラビノース、キシロース、リボース、2-デオキシリボース等の五炭糖類、ブドウ糖、果糖、ガラクトース、マンオース、ソルボース、ラムノース、フコース等の六炭糖類が用いられ、このうち六炭糖類が好ましい。上記のオリゴ糖としては、例えば、マルトトリオース、ラフィノース糖等の三糖類、スタキオース等の四糖類などが用いられ、このうち三糖類が好ましい。上記の単糖類、二糖類およびオリゴ糖の誘導体としては、例えば、グルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸、ガラクトツロン酸などが用いられる。上記のアミノ酸類としては、L-体のものであればいずれも用いることができ、例えば、グリシン、ロイシン、アルギニンなどが挙げられる。このうちL-アルギニンが好ましい。これらの浸透圧調節剤は単独で使用しても、混合して使用してもよい。これらの浸透圧調節剤は、外水相の浸透圧が生理食塩水の浸透圧の約1/50~約5倍、好ましくは約1/25~約3倍となる濃度で用いられる。

【0130】有機溶媒を除去する方法としては、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法が用いられる。例えば、プロペラ型攪拌機またはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧にして有機溶

媒を蒸発させる方法、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒を蒸発させる方法などが挙げられる。このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離または濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している生理活性化合物、薬物保持物質、乳化剤などを蒸留水で数回繰り返し洗浄し、再び蒸留水などに分散して凍結乾燥する。

【0131】製造工程中、粒子同士の凝集を防ぐために凝集防止剤を加えてもよい。該凝集防止剤としては、例えば、マンニトール、ラクトース、ブドウ糖、デンプン類（例、コーンスターチ等）などの水溶性多糖、グリシンなどのアミノ酸、フィブリン、コラーゲンなどのタンパク質などが用いられる。なかでも、マンニトールが好適である。

【0132】また、凍結乾燥後、必要であれば、減圧下マイクロカプセル同士が融着しない条件内で加温してマイクロカプセル中の水分および有機溶媒の除去を行ってもよい。好ましくは、毎分10~20℃の昇温速度の条件下で、示差走査熱量計で求めた生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度よりも若干高い温度で加温する。より好ましくは、生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度からこれより約30℃高い温度範囲内で加温する。とりわけ、生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸共重合体を用いる場合には好ましくはその中間点ガラス転移温度以上中間点ガラス転移温度より10℃高い温度範囲、さらに好ましくは、中間点ガラス転移温度以上中間点ガラス転移温度より5℃高い温度範囲で加温する。加温時間はマイクロカプセルの量などによって異なるものの、一般的にはマイクロカプセル自体が所定の温度に達した後、約12時間~約168時間、好ましくは約24時間~約120時間、特に好ましくは約48時間~約96時間である。加温方法は、マイクロカプセルの集合が均一に加温できる方法であれば特に限定されない。該加温乾燥方法としては、例えば、恒温槽、流動槽、移動槽またはキルン中で加温乾燥する方法、マイクロ波で加温乾燥する方法などが用いられる。このなかで恒温槽中で加温乾燥する方法が好ましい。

#### 【0133】(11) 相分離法

本法によってマイクロカプセルを製造する場合には、前記(1)の水中乾燥法に記載した化合物(1)またはその塩を含んだ生体内分解性高分子化合物の有機溶媒溶液に、コアセルベーション剤を攪拌下徐々に加えてマイクロカプセルを析出、固化させる。該コアセルベーション剤は油相体積の約0.01~1、000倍、好ましくは約0.05~500倍、特に好ましくは約0.1~200倍から選ばれる。コアセルベーション剤としては、有機溶媒と混和する高分子系、鉱物油系または植物油系の化合物等で生理活性化合物と生体内分解性ポリマー両者を溶解しないものであれば特に限定はされない。具体的には、例えば、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン

油、綿実油、ココナツ油、アマニ油、鈹物油、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタンなどが用いられる。これらは2種類以上混合して使用してもよい。このようにして得られたマイクロカプセルを分取した後、ヘプタン等で繰り返し洗浄して生理活性化合物および生体内分解性ポリマー以外のコアセルベーション剤等を除去し、減圧乾燥する。もしくは、前記(1)の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥による脱溶媒を行ってもよい。

#### 【0134】(111) 噴霧乾燥法

本法によってマイクロカプセルを製造する場合には、前記(1)の水中乾燥法に記載した化合物(1)またはその塩を含んだ生体内分解性高分子化合物の有機溶媒溶液をノズルを用いてスプレードライヤー(噴霧乾燥器)の乾燥室内に噴霧し、極めて短時間内に微粒化液滴内の有機溶媒を揮発させ、マイクロカプセルを調製する。該ノズルとしては、例えば、二流体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。この後、必要であれば、前記(1)の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥による脱溶媒を行ってもよい。上述のマイクロカプセル以外の剤形としてマイクロカプセルの製造法(1)の水中乾燥法に記載した化合物(1)またはその塩を含んだ生体内分解性高分子化合物の有機溶媒溶液を、例えば、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒および水を蒸発させて乾固した後、ジェットミルなどで粉碎して微粉末としてもよい。さらには、粉碎した微粉末をマイクロカプセルの製造法(1)の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥による脱溶媒を行ってもよい。ここで得られるマイクロカプセルまたは微粉末では、使用する生体内分解性高分子化合物の分解速度、化合物(1)またはその塩の種類や量に対応して薬物放出が制御できる。

【0135】このようにして得られる徐放性製剤は、そのまま、またはこれらを原料物質として種々の剤形に製剤化し、骨膜内、骨膜下、骨近傍、膝関節内、肩関節内、指関節内、筋肉内、皮下、臓器などへの注射剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜剤、吸入剤、経口剤(例、カプセル剤(例、硬カプセル剤、軟カプセル剤等)、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等)などとして投与することができる。また、針なし注射器によっても投与することができる。関節内へ投与する場合は、ヒアルロン酸水溶液に懸濁して投与することもできる。骨折などへ埋め込み剤として投与する場合は、移植骨、ヒドロキシアパタイトや人工骨と混合して投与することもできる。また、ポリメチルメタクリル酸やリン酸カルシウムなどの骨セメントに混合して投与することもできる。例えば、本発明の医薬組成物を注射剤とするには、これらを分散剤

ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、非イオン性界面活性剤(ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル〔ツイーン(Tween) 80、ツイーン(Tween) 60、アトラスパウダー社〕、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体〔HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ〕など)、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤； レシチン； ゼラチン； ポリビニルピロリドン； ポリビニルアルコール； ヒアルロン酸またはその塩(ナトリウム塩等)、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等の多糖類など)、保存剤(例、メチルパラベンまたはプロピルパラベン等のパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、メチロサル、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸など)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖、ブロリン、グリセリンなど)、緩衝剤(例、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液)、無痛化剤(例、ベンジルアルコールなど)等と共に水性懸濁剤とするか、ゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる徐放性注射剤とすることができる。本発明の医薬組成物における徐放性製剤の粒子径は、懸濁注射剤として使用する場合には、その分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば、平均粒子径として約0.01~300μm、好ましくは約0.05~150μmの範囲、さらに好ましくは約0.1から100μmの範囲である。本発明の医薬組成物における徐放性製剤を無菌製剤にするには、製造工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、およびこれらを組み合わせた方法あるいは防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

【0136】本発明で用いられる化合物(1)またはその塩は、優れたアルカリフォスファターゼ誘導活性、およびコンドロモデュリン産生促進作用および/または発現増強作用を有することから、強力な骨形成促進作用、前駆骨芽細胞を含めた骨芽細胞分化誘導ならびに分化誘導促進作用、軟骨形成促進作用、前駆軟骨細胞を含めた軟骨細胞分化誘導ならびに分化誘導促進作用を、さらにはBMP作用増強作用が期待される。このような分化誘導ならびに分化誘導促進作用は、骨芽細胞および軟骨細胞分化のみならず、様々な細胞の分化誘導に作用する。また、化合物(1)またはその塩は、神経栄養因子の作用増強活性が期待される。さらに、化合物(1)またはその塩は、抗マトリックスメタロプロテアーゼ(抗MMP)活性が期待される。加えて、安定性、体内利用性等の臨床上有用な性質に優れている。

【0137】本発明で用いられる化合物(1)またはその塩に強力な骨形成促進作用、前駆骨芽細胞を含めた骨

10

20

30

40

50

芽細胞分化誘導および分化誘導促進作用、軟骨形成促進作用、前駆軟骨細胞を含めた軟骨細胞分化誘導および分化誘導促進作用、さらにはBMP作用増強作用が期待されることから、本発明の医薬組成物は、例えば骨形成促進剤、骨疾患予防治療剤、骨折予防治療剤、軟骨形成促進剤および軟骨疾患予防治療剤として、具体的には整形外科領域における単純骨折、難治性骨折、骨癒合不全、偽関節、再骨折、骨変形・変形脊椎症、骨肉腫、骨髄腫、骨形成不全、側弯症等の非代謝性骨疾患；骨欠損、骨粗鬆症、骨軟化症、くる病、線維性骨炎、腎性骨異栄養症、骨ペーチェット病、硬直性脊椎炎等の代謝性骨疾患；または変形性関節症及びそれらの類似疾患、慢性関節リウマチなどの軟骨疾患に代表される関節疾患の予防治療薬として、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨組織修復剤として、用いることができる。また、骨癒合後の骨形成を促進するために自家骨移植、人工骨移植、と併用する事ができる歯科領域においては、歯周病の治療、歯周疾患における歯周組織欠損の修復、人工歯根の安定化、顎堤形成および口蓋裂の修復などにも応用が期待できる。また、本発明で用いられる化合物(1)またはその塩は神経栄養因子の作用増強活性を有することが期待されることから、アルツハイマー型痴呆症及び一般の老人性痴呆症、運動ニューロン障害(筋萎縮性側索硬化症など)、糖尿病性の末梢神経障害など種々の神経変性に基づく疾患の治療及び予防が期待できる。さらに、本発明の化合物(1)またはその塩を含有する医薬組成物は抗MMP活性が期待されることから、変形性関節症、慢性関節リウマチ、動脈硬化症、癌転移などのMMPの関与する疾病の治療及び予防が期待できる。

【0138】本発明の医薬組成物は、低毒性であるので、哺乳動物(例、ヒト、ラット、マウス、イヌ、ウサギ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ等)に安全に投与することができる。本発明の医薬組成物の投与量は、主薬である生理活性化合物の種類と含量、剤形、投与経路、生理活性化合物放出の持続時間、対象疾病、対象動物、治療すべき対象動物の症状などによって種々異なるが、生理活性化合物の有効量であればよい。1日当たりの医薬組成物の投与量は、化合物(1)またはその塩として、成人(体重50kg)1人当たり、経口投与の場合、例えば約0.1mg~約500mg、好ましくは約1mg~約100mg、非経口投与の場合、例えば約0.01mg~約100mg、好ましくは約0.1mg~約10mgの範囲で、1から3回に分けて投与することができる。また、本発明の医薬組成物が徐放性製剤の場合、化合物(1)またはその塩は、成人(体重50kg)1人あたり、1日あたり、例えば約0.01mg~約100mg放出されるように医薬組成物中に配合される。本発明の医薬組成物の投与回数は、主薬である生理活性化合物の種類と含量、剤形、投与経路、生理活性化合物放出の持

続時間、対象疾病、対象動物、治療すべき対象動物の症状などによって適宜選択することができるが、例えば1週間に1回、数週間に1回、1か月に1回、または数か月(例、3か月、4か月、6か月など)に1回等、適宜選ぶことができる。なお、生理活性化合物の放出の持続時間は生体内分解性高分子化合物の種類、組成および配合量を適宜選択することにより、求める生理活性化合物の放出の持続時間を得ることができる。

【0139】本発明の医薬組成物は、軟骨疾患治療促進物質(例、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸、グルコサミン、グルコサミングリカン、骨形成タンパク(BMP)、トランスフォーミング成長因子(TGF- $\beta$ )等)、抗炎症剤(コルチゾールバルミテート等)または潤滑物質(ヒアルロン酸等)、と共に単一製剤として、または同時にもしくは時間的間隔をおいて投与することもできる。

【0140】さらに、本発明の医薬組成物は、例えば、①シクロオキシゲナーゼ抑制剤(Cox-1, Cox-2抑制剤)、②疾患修飾性抗リウマチ薬および免疫抑制薬、③生物製剤、④鎮痛剤および消炎剤または⑤他の骨または関節疾患の予防治療薬等と、同時にあるいは時間的間隔をおいて投与することができる。投与経路は適宜選択でき、例えば経口、局所または経皮投与であってもよい。

①シクロオキシゲナーゼ抑制剤(Cox-1, Cox-2抑制剤)としては、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン等のサリチル酸誘導体、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェン等が挙げられる。これらの経口剤としての投与量は、例えば、セレコキシブは約100~200mg/日、ロフェコキシブは約10~30mg/日、アスピリン等のサリチル酸誘導体は約1000~4500mg/日、ジクロフェナックは約25~75mg/日、インドメタシンは約50~150mg/日、ロキソプロフェンは約60~180mg/日である。

②疾患修飾性抗リウマチ薬および免疫抑制薬としては、例えば、メソトレキセイト、レフルノミド、プログラフ、スルファサラジン、D-ペニシラミン、経口金剤等が挙げられる。これらの経口剤としての投与量は、例えば、メソトレキセイトは約2.5~7.5mg/週、レフルノミドは約20~100mg/日、プログラフは約1~5mg/日、スルファサラジンは約500~2000mg/日、D-ペニシラミンは約100~600mg/日、経口金剤は約3~6mg/日である。

③生物製剤としては、例えば、モノクローナル抗体(例、抗TNF- $\alpha$ 抗体、抗IL-12抗体、抗IL-6抗体、抗ICAM-1抗体、抗CD4抗体等)、可溶性レセプター(例、可溶性TNF- $\alpha$ レセプター等)、タンパク性リガンド(IL-1リセプターアンタゴニスト等)が挙げられる。これらの経口剤としての投与量

は、例えば約0.1～50mg/kg/日、好ましくは0.5～20mg/kg/日である。

④鎮痛剤および消炎剤としては、例えば、中枢性鎮痛剤（例、モルフィン、コデイン、ペンタジシン等）、ステロイド剤（例、プレドニソロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等）、消炎酵素剤（例、プロメルシン、リゾチーム、プロクターゼ等）が挙げられる。これらの経口剤としての投与量は、例えば、中枢性鎮痛剤は約1～1000mg/日、好ましくは約5～300mg/日、ステロイド剤は約0.1～400mg/日、好ましくは約0.5～100mg/日、消炎酵素剤は約1～100mg/日、好ましくは約5～40mg/日である。

⑤他の骨または関節疾患（例えば、骨折、再骨折、骨欠損、骨粗鬆症、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊椎炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症ならびにそれらの類似疾患における関節組織の破壊、および多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨組織修復剤等）の予防治療薬としては、例えば、カルシウム製剤（例、炭酸カルシウム等）、カルシトニン製剤（例、ウナギカルシトニン、サケカルシトニン、ブタカルシトニン、アピカトニン等）、ビタミンD<sub>3</sub>類（例、1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>、フロカルシトリオール、セカルシフェロール等）、性ホルモン関連化合物（例、チボロン、エストロゲン、エストラジオール、オサテロン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、オルメロキシフェン、タモキシフェン、ミフェプリストン等）、プロスタグランジンA<sub>1</sub>、ビスホスホン酸類（例、エチドロネート、シマドロネート、アレンドロネート、チルドロネート、リセドロネート、クロドロネート等）、イブリフラボン類、フッ素化合物（例、フッ化ナトリウム等）、ビタミンK<sub>2</sub>、血小板由来増殖因子（PDGF）、インスリン様成長因子-1及び2（IGF-1、-2）、副甲状腺ホルモン（PTH）類（例、PTH（1-34）、PTH（1-84）、PTH（1-36）等）等が挙げられる。

【0141】

【発明の実施の形態】以下に、参考例、実施例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0142】

【実施例】参考例1

4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミドの製造：

a) 4,5,6,7-テトラヒドロ-3-メチルスルホニル-4-オキソベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル：4,5,6,7-テトラヒドロ-3-メチルスルファニル-4-オキソベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル(5.0g)のジクロロメタン溶液(150ml)に氷冷下、m-クロロ過安息香酸(16.0g)を加え、24時間室温で攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルで希

釈した。析出した結晶を濾取し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄後、さらに酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し、題記化合物(5.5g, 98%)を淡黄色結晶として得た。酢酸エチル-THFより再結晶し、淡黄色プリズム晶を得た。融点：199-200℃。

b) 4,5,6,7-テトラヒドロ-4-オキソ-3-フェノキシベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル：4,5,6,7-テトラヒドロ-3-メチルスルホニル-4-オキソベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル(6.0g)とフェノール(2.2g)のテトラヒドロフラン溶液(50ml)に水素化ナトリウム(1.0g)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加えた後減圧下濃縮し、残留油状物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を減圧下留去し粗結晶を得た。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶を行い題記化合物(5.0g, 80%)を無色プリズム晶として得た。融点：125-127℃。

c) 5-ジエトキシメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-4-オキソ-3-フェノキシベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル：三フッ化ホウ素エーテル錯体(4.54ml)のジクロロメタン(20ml)溶液を-40℃に冷却したオルトギ酸トリエチル(5.0g)に滴下した。その溶液を氷冷下15分間攪拌後、-70℃に冷却した。その溶液に4,5,6,7-テトラヒドロ-4-オキソ-3-フェノキシベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル(4.78g)のジクロロメタン(25ml)溶液、次いでジイソプロピルエチルアミン(7.44ml)を滴下した。-70℃で1時間攪拌後、反応溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した。得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、題記化合物(6.3g, 100%)を無色針状晶として得た融点：73-73℃。

d) 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-1-カルボン酸 エチルエステルおよび4,5-ジヒドロ-2-メチル-8-フェノキシ-2H-チエノ[3,4-g]インダゾール-1-カルボン酸 エチルエステル：5-ジエトキシメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-4-オキソ-3-フェノキシベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル(6.32g)、メチルヒドラジン-水和物(0.7g)、2N塩酸(23ml)およびエタノール(50ml)の混合溶液を3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出する部分より題記化合物をそれぞれ無色プリズム晶として得た。4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-1-カルボン酸 エチルエステル(2.38g, 44%)、融点：91-93℃(再結晶溶媒：AcOEt-hexane)。4,5-ジヒドロ-2-メチル-8-フェノキシ-2H-チ

エノ [3, 4-g] イндаゾール-1-カルボン酸 エチルエステル (0.87g, 16%)、融点: 89-90°C (再結晶溶媒: AcOEt-hexane)。

e) 4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-1-カルボン酸: 4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-1-カルボン酸 エチルエステル (2.03g), エタノール (50mL) および 0.6N 水酸化カリウム水溶液 (20mL) の混合液を室温で 14 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し, 2 N 塩酸で酸性にした後, 酢酸エチル-THF の混合液で抽出した。有機層は水, 飽和食塩水で順次洗浄後, 乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 減圧下濃縮した。得られた粗結晶をテトラヒドロフランより再結晶し題記化合物 (1.87g, 100%) を無色針状晶として得た。融点: 259-261°C

f) 4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボキサミド: 4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボン酸 (0.50g), HOBT-NH<sub>3</sub> (0.26g), WSC (0.36g) および DMF (10mL) の溶液を室温で 14 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し残留油状物に水を注ぎ酢酸エチル-THF の混合液で抽出した。有機層を水, 飽和食塩水で順次洗浄後, 乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 減圧下濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチルで再結晶し, 題記化合物 (0.49g, 99%) を無色プリズム晶として得た。融点: 200-202°C

#### 【0143】参考例 2

8-ベンジル-4, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボキサミドの製造:

a) 3-ベンジル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-オキソベンゾ [c] チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル: 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチルスルホニル-4-オキソベンゾ [c] チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル (6.0g) の無水 THF 溶液 (300mL) に 1M ベンジルマグネシウムブロミド エーテル溶液 (21mL) を滴下した。その混合物を室温で 2 時間撹拌後, 反応溶液にクエン酸水溶液を加えた。THF を減圧下濃縮し, 残留物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後, 乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 減圧下濃縮した。得られた残留油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:5) で溶出する部分より, 題記化合物 (1.3g, 21%) を淡黄色針状晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し, 無色結晶を得た。融点: 96-97°C。

b) 3-ベンジル-5-ジエトキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-オキソベンゾ [c] チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル: 参考例 1c) と同様にして, 3-ベンジル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-オキソベンゾ [c] チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステルより題記化合物 (収率: 100%) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>): 1.14 (3H, t, J=7.4Hz), 1.25 (3H, t, J=7.4Hz), 1.28 (3H, t, J=7.4Hz), 2.0-2.4 (2H, m), 2.74 (1H, dt, J=4.4, 9.8Hz), 2.92 (1H, ddd, J=5.6, 10.4,

18.0Hz), 3.5-3.9 (5H, m), 4.28 (2H, q, J=7.4Hz), 4.59 (2H, s), 5.11 (1H, d, J=3.6Hz), 7.2-7.4 (5H, m)。

c) 8-ベンジル-4, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボン酸 エチルエステル及び 8-ベンジル-4, 5-ジヒドロ-2-メチル-2H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボン酸 エチルエステル: 参考例 1d) と同様にして, 3-ベンジル-5-ジエトキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-オキソベンゾ [c] チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステルより, 8-ベンジル-4, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボン酸エチルエステル (収率: 79%) を淡黄色油状物として, また 8-ベンジル-4, 5-ジヒドロ-2-メチル-2H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボン酸 エチルエステル (収率: 20%) を淡黄色油状物として得た。8-ベンジル-4, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボン酸 エチルエステル: <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>): 1.33 (3H, t, J=7.2Hz), 2.64 (2H, t, J=6.8Hz), 3.20 (2H, t, J=6.8Hz), 3.97 (3H, s), 4.30 (2H, q, J=7.2Hz), 4.38 (2H, s), 7.2-7.4 (5H, m), 7.44 (1H, s)。

20 8-ベンジル-4, 5-ジヒドロ-2-メチル-2H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボン酸 エチルエステル: <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (3H, t, J=7.0Hz), 2.75 (2H, t, J=7.2Hz), 3.30 (2H, t, J=7.2Hz), 3.92 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=7.0Hz), 4.62 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.2-7.5 (5H, m)。

d) 8-ベンジル-4, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボン酸: 参考例 1e) と同様にして, 8-ベンジル-4, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボン酸 エチルエステルより, 題記化合物 (収率: 84%) を淡黄色結晶として得た。融点: 300°C 以上 (再結晶溶媒: THF-MeOH)。

e) 8-ベンジル-4, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボキサミド: 参考例 1f) と同様にして, 8-ベンジル-4, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボン酸より, 題記化合物 (収率: 94%) を淡黄色プリズム晶として得た。融点: 126-127°C (再結晶溶媒: AcOEt)。

#### 【0144】参考例 3

4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニルスルファニル-1H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボキサミドの製造:

a) 5-ジエトキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチルスルファニル-4-オキソベンゾ [c] チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル: 参考例 1c) と同様にして, 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチルスルファニル-4-オキソベンゾ [c] チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステルより, 題記化合物 (収率: 100%) を無色針状晶として得た。融点: 115-116°C

b) 4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-メチルスルファニル-1H-チエノ [3, 4-g] イндаゾール-6-カルボン酸 エチルエステル: 参考例 1d) と同様にして, 5-ジエトキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチルスルファニル-4-オキソベ

ンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステルより、題記化合物(収率:77%)を淡黄色プリズム晶として得た。融点:113-114℃(再結晶溶媒:AcOEt-hexane)。

c) 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-メチルスルホニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル:4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-メチルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル(80g)をトリフルオロ酢酸(240ml)に溶解した。氷冷下、30%過酸化水素水(80ml)を滴下し、室温で6時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出した結晶を濾取した。酢酸エチルより再結晶を行い、題記化合物(79g,90%)を黄色針状晶として得た。融点:140-141℃

d) 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル:4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-メチルスルホニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル(2.0g)及びチオフェノール(0.60ml)のTHF溶液(70ml)に氷冷下、60%水素化ナトリウム(0.26g)を加え、同温度で30分、さらに室温で5時間攪拌した。反応溶液をクエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出する部分より、題記化合物(0.90g,41%)を淡黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>): 1.35(3H, t, J=7.4Hz), 2.65(2H, t, J=6.8Hz), 3.26(2H, t, J=6.8Hz), 4.16(3H, s), 4.32(2H, q, J=7.4Hz), 7.1-7.3(5H, m)。

e) 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸:参考例1e)と同様にして、4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステルより、題記化合物(収率:92%)を無色プリズム晶として得た。融点:286-287℃。

f) 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド:参考例1f)と同様にして、4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸より、題記化合物(収率:95%)を無色プリズム晶として得た。融点:205-206℃。

【0145】参考例1に準じた方法により、参考例4ないし9の化合物を合成した。

【0146】参考例4

4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド

融点:204-205℃

【0147】参考例5

8-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-4,5-ジヒドロ-1-メチ

ル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド  
融点:200-201℃

【0148】参考例6

4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(4-メトキシフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド

融点:203-205℃

【0149】参考例7

4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド

融点:212-213℃

【0150】参考例8

4,5-ジヒドロ-8-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-1-(2,2-トリフルオロエチル)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド

融点:216-218℃

【0151】参考例9

4,5-ジヒドロ-8-(2,3-ジメチルフェノキシ)-1-(2,2-トリフルオロエチル)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド

融点:190-191℃

【0152】参考例10

4-[(6-(アミノカルボニル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-8-イル)オキシ]ベンジルホスホン酸 エチルエステル

融点:92-93℃

【0153】参考例11

4-[(6-(アミノカルボニル)-2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-8-イル)オキシ]ベンジルホスホン酸 エチルエステル

融点:180-181℃

【0154】参考例12

N-エチル-4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミドの製造:参考例4で得られるN-エチル-4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸(1.50g)のTHF懸濁液(50ml)にオギザリルクロリド(0.7ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(3滴)を氷冷下に加え、室温で30分攪拌後、減圧下濃縮した。残留物にTHF(50ml)を加えた溶液に、氷冷下70%エチルアミン溶液(2ml)を加え30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を留去した。残留油状物をカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(3:2)から溶出する部分より、題記化合物(1.36g,84%)を無色針状晶として得た。融点:138-139℃。

【0155】参考例13

4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-[4-(2-キノリルメチルオキ



シ)フェノキシ]-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボキサミド

a) 8-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-4, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル: 参考例 1 b) と同様の方法で参考例 1 a) で得られた化合物より、題記化合物を淡黄色結晶として得た。テトラヒドロフラン-酢酸エチルより再結晶し、淡黄色プリズム晶を得た。融点: 139-140 °C。

b) 4, 5-ジヒドロ-8-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-メチル-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル: 8-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-4, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル (7.4g) 及び10%パラジウム-炭素 (3.0g) をテトラヒドロフラン (100ml) 及びメタノール (50ml) の混合溶媒に加え、水素気流中常圧で2時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮して淡黄色結晶を得た。テトラヒドロフラン-酢酸エチルから再結晶を行い題記化合物 (5.6g, 94%) を淡黄色針状晶として得た。融点: 245-246°C。

c) 4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-[4-(2-キノリルメチルオキシ)フェノキシ]-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル: 4, 5-ジヒドロ-8-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-メチル-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル (1.5g)、2-クロロメチルキノリン 塩酸塩 (1.7g)、及び炭酸カリウム (1.7g) のDMF溶液 (50ml) を70°Cで10時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層をクエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル:ヘキサン (2:1) で溶出する部分より、題記化合物 (1.9g, 92%) を無色プリズム晶として得た。融点: 121-122°C。

d) 4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-[4-(2-キノリルメチルオキシ)フェノキシ]-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボン酸: 参考例 1 e) と同様の方法で4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-[4-(2-キノリルメチルオキシ)フェノキシ]-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステルより、題記化合物 (収率: 98%) を無色プリズム晶として得た。融点: 269-270°C。

e) 4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-[4-(2-キノリルメチルオキシ)フェノキシ]-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボキサミド: 参考例 1 f) と同様の方法で4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-[4-(2-キノリルメチルオキシ)フェノキシ]-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボン酸より、題記化合物 (収率: 95%) を無色プリズム晶として得た。融点: 214-215°C。

【0156】参考例 1 3 に準じた方法により、参考例 1 4 ~ 1 5 の化合物を合成した。

【0157】参考例 1 4

4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-[4-(4-ピリジルメチルオキ

シ)フェノキシ]-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボキサミド

融点: 249-250°C

【0158】参考例 1 5

4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-(4-フルオロフェノキシ)-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボキサミド

融点: 188-189°C

【0159】参考例 1 6

4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-(3-ピリジニルオキシ)-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボキサミド

a) 4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-(3-ピリジニルオキシ)-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル: 3, 4-ジメトキシフェノール (1.00g) をN-メチルピロリドン (50ml) で溶解し、カリウムt-ブトキシド (1.29g) を添加した。室温で30分攪拌し、参考例 3c) で得られた化合物 (3.00g) を添加した。室温で30分攪拌し、70°Cで12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層をクエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル:ヘキサン (2:1) で溶出する部分より、題記化合物 (1.06g, 38%) を淡黄色プリズム晶として得た。融点: 74-75°C (再結晶溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)。

b) 4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-(3-ピリジニルオキシ)-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボン酸: 参考例 1 e) と同様にして、4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-(3-ピリジニルオキシ)-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステルより、題記化合物 (収率: 99%) を無色プリズム晶として得た。融点: 247-248°C (再結晶溶媒: テトラヒドロフラン)。

c) 4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-(3-ピリジニルオキシ)-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボキサミド: 参考例 1 f) と同様にして、4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-(3-ピリジニルオキシ)-1H-チエノ [3, 4-g] インダゾール-6-カルボン酸より、題記化合物 (収率: 91%) を無色プリズム晶として得た。融点: 124-125°C (再結晶溶媒: テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル)。

【0160】実施例 1

表 1 に示す処方で乳酸-グリコール酸共重合体〔以下PLGAと称することがある。乳酸-グリコール酸の組成比 (モル%) 75/25、GPC測定による重量平均分子量11300、数平均分子量 6,430、末端基定量による数平均分子量 3,530、和光純薬工業製〕と参考例で得られた化合物とのジクロルメタン溶液、あるいは懸濁液を調製した後、表 1 に記載した容量の0.1%ポリビニルアルコール (EG-40、日本合成化学製) 水溶液 (以下PVA溶液と称することがある) に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7,000rpmで0/Wエマルジョンとした。この0/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロルメタンを揮発させ、油相を固化させた後、遠心分離器 (05PR-22、日立製作所)

を用いて3,000rpmで補集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物を洗浄した。補集されたマイクロカプセルは少量の蒸留水を加えて再分散

した後、凍結乾燥した。得られたマイクロカプセルへの化合物の取込率は表1に示したとおりである。

【表1】

マイクロカプセル	PLGA重量(g)	シクロリジン重量(g)	化合物重量(g)	化合物重量(g)	PVA液量(ml)	取込率(%)
BU01	1.9	4.0	参考例 9	0.1	1600	88
BU02	1.9	8.0	参考例 4	0.1	1600	88
BU03	1.9	4.0	参考例 5	0.1	1600	95
BU04	1.9	4.0	参考例 11	0.1	1600	88
BU05	1.9	9.0	参考例 2	0.1	400	100
BU06	1.9	7.0	参考例 6	0.1	400	100
BU07	3.8	15.0	参考例 1	0.2	800	100
BU08	1.9	3.5	参考例 10	0.1	400	98
BU09	1.9	10	参考例 3	0.1	800	100
BU10	3.8	18	参考例 8	0.2	1600	100
BU11	3.8	10	参考例 7	0.2	800	100
BU13	5.7	6	参考例 12	0.3	800	100

## 【0161】実施例2

表2に示す処方で、実施例1と同様の工程を経てマイクロカプセルを調製した。表2には得られたマイクロカプ

セルへの取込率を併記する。

【表2】

マイクロカプセル	PLGA重量(g)	シクロリジン重量(g)	化合物重量(g)	化合物重量(g)	PVA液量(mL)	取込率(%)
BU14	5.7	10	参考例 14	0.3	800	98
BU15	2.85	7.5	参考例 15	0.15	800	98
BU19	1.9	9	参考例 16	0.1	800	29
BU20	5.7	10	参考例 13	0.3	800	100
BU02-2	1.8	25	参考例 4	0.2	2500	78
BU08-2	1.8	5	参考例 10	0.2	800	99
BU08-4	1.7	4	参考例 10	0.3	800	103

## 【0162】実施例3

表3に示す処方で、実施例1と同様の工程を経て参考例4の化合物のマイクロカプセルを調製した。表3には得

られたマイクロカプセルへの取込率を併記する。

【表3】

マイクロカプセル	PLGA重量(g)	シクロリジン、酢酸重量(g)	添加物重量(g)	化合物重量(g)	PVA液量(mL)	取込率(%)
BU02-5	1.2	4、0.7	安息香酸0.2g	0.6	800	95
BU02-8	1.7	4、0.45	—	0.3	800	84

## 【0163】実施例1

実施例1で得られたマイクロカプセルをそれぞれ化合物として1mgを分散媒〔カルボキシメチルセルロース (1.2 50

5mg)、ポリソルベート20 (0.25mg)、マンニトール (1 2.5mg)を溶解した蒸留水) 0.25mLに分散して、エーテル麻酔下7週齢雄性SDラット (n=4) の頭部皮下に23G 注



注射を用いて投与した。投与後一定時間毎にラットを屠殺して投与部位に残存するマイクロカプセルを摘出し、抽出物中の化合物X量をHPLCにより定量した結果を表4に示す。

【表4】

マイクロ カプセル	化合物	残存率(%)						
		1週間	1 日	3 日	7 日	14 日	21 日	28 日
BU01	参考例 9	100	69.2	-	38.7	14.6	0.6	0
BU02	参考例 4	100	69.8	-	46.9	30.4	4	0.9
BU03	参考例 5	100	81.8	-	68.8	49.5	16.3	9.9
BU04	参考例 11	100	46.9	-	3.3	0	0	0
BU05	参考例 2	100	63	39.8	36.8	13.5	-	0
BU06	参考例 6	100	82	61.3	54.3	39.2	-	1.12
BU07	参考例 1	100	63	39	32.5	19.2	-	1.44
BU08	参考例 10	100	64	46.1	30.2	9.86	-	0
BU09	参考例 3	100	68.6	49.9	47.3	15.2	-	0
BU10	参考例 8	100	55.8	35.8	22.6	9.55	-	0
BU11	参考例 7	100	82.9	77.8	59.3	26.4	-	1.89
BU13	参考例 12	100	75	45.6	35.5	0.82	-	0

## 【0164】実験例4

実施例2及び3で得られたマイクロカプセルを用いて実験例1と同様にして投与部位に残存する化合物を定量し、残存率を算出した結果を表5に平均値 (n=4) で示す。

なお、BU14, 15, 19, 20以外の実験では、マイクロカプセル20 mgを実験例1と同様の分散媒0.1 mLに分散して投与した。

【表5】

マイクロカプセル	化合物	残存率 (%)					
		1日後	3日後	7日後	14日後	21日後	28日後
BU14	参考例14	88.4	79.1	81.0	73.0	-	37.5
BU15	参考例15	57.0	33.1	26.2	14.7	-	0.0
BU19	参考例16	47.6	42.2	24.4	6.0	-	0.0
BU20	参考例13	97.6	93.0	94.2	87.8	-	57.5
BU02-2	参考例4	78.7	-	53.9	33.5	5.1	7.6
BU02-5	参考例4	93.4	-	89.0	69.6	67.4	23.3
BU02-8	参考例4	86.6	-	72.2	49.0	36.6	2.3
BU08-2	参考例10	63.1	-	43.7	38.2	15.2	9.3
BU08-4	参考例10	83.2	-	62.2	54.1	44.5	23.5

- : 実施せず

## 【0165】

【発明の効果】本発明の医薬組成物は、骨・軟骨形成促進作用物質などの生理活性物質を高含量含有し、かつその放出速度を制御できるので、長期間に渡って生理活性化合物の所望の薬理作用が期待できる。このため、例えば、哺乳動物の骨疾患、例えば骨折、再骨折、難治性骨折、骨癒合不全、偽関節、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊椎炎、自家骨移植、人工骨移植、変形性関節症及びそれらの類似疾患における骨・軟骨の破壊等の

予防、治療等として、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨組織修復材等として、また、歯周疾患等における歯周組織の再生促進剤等として安全に利用することができる。さらに、本発明の医薬組成物は、一定の血液中濃度を昼夜問わず、維持することが可能なことから、投与量および回数の低減が可能であり、しかも局所濃度および血中薬物濃度の変動が少なく、服用の中断などによる病状の変化が起きないため、治療効果がより明確になることが期待される。

## フロントページの続き

(72) 発明者 安間 常雄

大阪府茨木市高田町20番5号

(72) 発明者 亀井 茂

兵庫県宝塚市すみれガ丘1丁目7番1-  
509号

Fターム(参考) 4C071 AA01 BB01 BB05 CC02 CC21  
EE13 FF04 GG01 GG03 HH28  
JJ01 JJ05 JJ06 JJ08 LL01  
4C076 AA62 AA67 BB11 BB32 CC09  
EE06 EE24 EE41 FF02 FF05  
FF32 GG06 GG21  
4C086 AA01 AA02 CB27 FA02 MA02  
MA05 NA10 NA12 ZA96 ZB26